

Ein Beitrag zur Speziesanalytik von cyclischen Siloxanen in biologischen Matrices im Zusammenhang mit Silicongelimplantaten

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

Vorgelegt dem Fachbereich Chemie
der Universität Essen
von

Daniela Fläßbeck
aus Duisburg

Essen 2001

1. Gutachter Prof. Dr. A. V. Hirner

2. Gutachter Prof. Dr. G. Peschel

Tag der Abgabe 15. November 2001

Tag der Disputation 20. Dezember 2001

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Danksagung	X
Kapitel 1-5	1-124
Anhang	125
Publikationsliste	130
Lebenslauf	131

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Allgemeiner Teil	
2.1	Problematik von Implantaten	4
2.2	Silicium, Silica und Silicone	5
2.3	Silicongelbrustimplantate	12
2.3.1	Siliconimplantate der 1. Generation	14
2.3.2	Siliconimplantate der 2. Generation	14
2.3.3	Siliconimplantate der 3. Generation	15
2.3.4	Weitere Gelimplantate	16
2.3.5	Bezugsquellen für Elastomere und Gele	16
2.4	Silicongelimplantate und mögliche Komplikationen	
2.4.1	Implantatdefekte	17
2.4.1.1	„Siliconbluten“	17
2.4.1.2	Ruptur	19
2.4.1.3	Untersuchungen von Implantatdefekten	20
2.4.1.4	Faktoren für Implantatdefekte	21
2.4.2	Silikonose - ein neues Krankheitsbild	23
2.5	Nachweis von Siliconkontaminationen in biologischen Proben	
2.5.1	Analytik des Siliciums	24
2.5.2	Analytik von Siliconen	26
2.5.3	Einsatz von Silicium als Indikator für Siliconkontaminationen	30
2.6	Silicone in Organismen	34

3 Spezieller Teil

3.1	Analytik	
3.1.1	Probenauswahl, Lagerung und Probenvorbereitung	39
3.1.1.1	Plasma und Vollblutproben von Implantatträgerinnen sowie einer Kontrollgruppe	39
3.1.1.2	Brustgewebeproben von Implantatträgerinnen	41
3.1.1.3	Hüll- und Gelproben explantierter Implantate	43
3.1.1.4	Implantathüllproben einer Tierstudie	44
3.1.2	Methodenentwicklung zur Bestimmung von Siloxanen in biologischen Matrices	45
3.1.2.1	Wahl der analytischen Methode und qualitätssichernde Maßnahmen	45
3.1.2.2	Identifizierung von cyclischen Siloxanen	47
3.1.2.3	Wahl des Extraktionsmittels	50
3.1.2.4	Parameterstudie zur Extraktion der Siloxane	52
3.1.2.5	Vorgehensweise	52
3.1.2.6	Ergebnisse	53
3.1.2.6.1	Siloxanwiederfindungsraten in aufgestocktem Plasma	54
3.1.2.6.2	Siloxanwiederfindungsraten in aufgestocktem Vollblut	55
3.1.2.7	Diskussion	56
3.1.2.8	Extraktion von Siloxanen aus Plasma und Blut	58
3.1.2.9	Zusammenfassung	59
3.2	Ergebnisse	
3.2.1	Bestimmung von Siloxanen in Plasma und Vollblut	60
3.2.1.1	Kontrollgruppe	60
3.2.1.2	Plasmaproben	60
3.2.1.3	Vollblutproben	62

3.2.2	Bestimmung von Siloxanen, Silicium und Platin in Brustgewebeproben von Frauen nach Exposition mit Silicongelimplantaten	63
3.2.2.1	Siloxane	63
3.2.2.2	Silicium und Platin	65
3.2.3	Bestimmung von Siloxanen in Hüllen und Gelen explantierter Silicongelimplantate	65
3.2.4	Bestimmung von Siloxanen in Modellimplantathüllen einer Tierstudie	65
3.3	Diskussion	
3.3.1	Siloxane in Plasma und Vollblut	66
3.3.1.1	Kontrollgruppe	66
3.3.1.2	Blutproben	67
3.3.2	Siloxane in Brustgeweben	73
3.3.2.1	Siloxane	73
3.3.2.2	Silicium und Platin	79
3.3.2.3	Siloxane und Silicium	80
3.3.3	Zusammenfassung der untersuchten Humanproben	82
3.3.4	Hüllen und Gele explantierter Siliconbrustimplantate	84
3.3.4.1	Implantatgeneration	84
3.3.4.2	Hüllen und Gele von Dow Corning	86
3.3.4.3	Implantatdefekte	91
3.3.4.4	Zusammenhang mit dem Nachweis von Silicon in der Leber	94
3.3.4.5	Zusammenfassung	97
3.3.5	Verhalten von Silicongelimplantaten in einer Tierstudie	98
3.3.5.1	Modellimplantate aus Silicongel	98
3.3.5.2	Modellimplantate aus kohäsivem Silicongel	101
3.3.5.3	Zusammenfassung	102
4	Zusammenfassung und Ausblick	103
5	Literatur	106
6	Anhang	125

Abbildungsverzeichnis

2.1	Lineares Polydiorganosiloxan und cyclisches Polydimethylsiloxan Octamethylcyclotetrasiloxan	7
2.2	Bedeutende Organochlorsilane für die Polymerherstellung	7
2.3	Peroxidische Vernetzung von heißvulkanisierenden Kautschuken zu einem Elastomer	9
2.4	Hydrosilylierung (Additionsvernetzung)	10
2.5	Schematischer Aufbau eines Siliconelastomers	11
2.6	Schematischer Aufbau eines Silicongels	12
2.7	Schematische Darstellung der Silicontransportvorgänge aus einem Implantat in den Organismus	35
3.1	Massenfragmentogramm von D6	47
3.2	Chromatogramm des Multisiloxanstandards (SIM-Modus)	48
3.3	Fragmentogramm eines unbekannten Siloxans	49
3.4	Chromatogramm des Hexan-Extraktes einer Kontrollprobandin	67
3.5	Chromatogramm des Plasma-Extraktes einer Frau mit defekten Implantaten fünf Jahre nach der Explantation	69
3.6	Chromatogramm des Vollblut-Extraktes einer Frau mit defekten Implantaten vier Jahre nach der Explantation	70
3.7	Siloxanverteilung im Fett der drei Frauen	74
3.8	Siloxanverteilung in den Geweben der Frau AY	75
3.9	Analyse des Extraktes der Gewebekapsel-Extraktes von Frau AY	76
3.10	Siloxanverteilung in Implantat- und Kapselproben der Frauen AY und B	77

3.11	Siloxanverteilung in Proben der Frau B	78
3.12	Siloxanverteilung in Proben der Frau AY	78
3.13	Siloxanverteilung in Implantathüllen der drei Implantatgenerationen	84
3.14	Siloxanverteilung in Gelen der drei Implantatgenerationen	85
3.15	Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 1. Generation	87
3.16	Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 2. Generation	88
3.17	Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 3. Generation	89
3.18	Siloxanverteilung in allen untersuchten Implantaten mit und ohne Siliconbluten	91
3.19	Siloxanverteilung in Implantathüllen und -gelen der Fa. Dow Corning beim Auftreten von "Siliconbluten"	92
3.20	Siloxanverteilung in Hüllen und Gelen der 2. Generation bei verschiedenen Implantatzuständen	93
3.21	Siloxanverteilung in allen untersuchten Implantaten mit und ohne Siliconnachweis in der Leber	95
3.22	Siloxanverteilung in Implantathüllen und -gelen der Fa. Dow Corning bei Siliconnachweis in Leber	96
3.23	Siloxanverteilung in Implantathüllen und -gelen der Fa. Dow Corning der 3. Generation von Frauen mit Silicon in der Leber	97
3.24	Siloxankonzentrationen in mit Silicon gefüllten Siliconhüllen (keine Bestrahlung)	99
3.25	Siloxankonzentrationen in mit Silicon gefüllten Siliconhüllen nach zwölf monatiger Implantationsdauer (mit Bestrahlung)	100
3.26	Siloxankonzentrationen in mit kohäsivem Silicon gefüllten Siliconhüllen (keine Bestrahlung)	101

Tabellenverzeichnis

2.1	Implantatgenerationen nach Peters	13
2.2	Ermittelte, „normale“ Siliciumgehalte im Blut und in Blutprodukten	25
2.3	Ermittelte Siliciumgehalte im Blut von Kontrollprobanden und Implantatträgerinnen	31
2.4	Siliciumgehalte in Brustgewebe von Kontrollprobanden und Implantat- trägerinnen	33
3.1	Charakteristika der Patientinnen mit explantierten Silicongelimplantaten (Plasmaproben)	40
3.2	Charakteristika der Patientinnen mit Silicongelimplantaten in situ (Plasmaproben)	40
3.3	Charakteristika der Patientinnen mit Silicongelimplantaten in situ (Vollblutproben)	41
3.4	Implantatcharakteristika zu den untersuchten Humangewebeproben	42
3.5	Verteilung der untersuchten Implantatmaterialien auf Implantatgenerationen	43
3.6	Implantatfüllmaterialien in den untersuchten Implantaten	44
3.7	Extraktionseffizienz von Siloxanen aus aufgestocktem Humanplasma	54
3.8	Extraktionseffizienz von Siloxanen aus aufgestocktem Humanvollblut	55
3.9	Cyclische Siloxane im Plasma von Frauen, die Silicongelimplantate eingesetzt haben/hatten	61
3.10	Cyclische Siloxane im Vollblut von Frauen, die Silicongelimplantate eingesetzt haben/hatten	62
3.11	Cyclische Siloxane in Brustgeweben von Frauen mit Silicongelimplantaten	63

3.12	Zusammensetzung der Implantathüllen und -gele der Frauen aus Tabelle 3.11	64
3.13	Silicium- und Platinkonzentrationen in Brustgeweben von Frauen mit Silicongelimplantaten	65

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atom-Absorptions-Spektrometrie
AED	Atom-Emissions-Detektor
ANA	antinuklärer Antikörpertest
λ	Wellenlänge [cm^{-1}]
Da	Dalton
D3	Hexamethylcyclotrisiloxan
D4	Octamethylcyclotetrasiloxan
D5	Decamethylcyclopentasiloxan
D6	Dodecamethylcyclohexasiloxan
ETV	elektrothermische Verdampfung
FDA	Food and Drug Administration
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
^1H NMR	Wasserstoff-Kernmagnetresonanzspektroskopie
HTV	hohe Temperatur Vernetzung
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
ICP-AES	Induktiv gekoppelte Plasma-Atom-Emissions-Spektrometrie
ICP-HR-IDMS	Induktiv gekoppelte Plasma-Hochauflösende-Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie
MR	Magnetresonanztomographie
m/z	Masse-Ladungsverhältnis

PDMS	Polydimethylsiloxane
RTV	Raumtemperatur Vernetzung
SIM	Selected Ion Monitoring

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Umweltanalytik und Angewandte Geochemie des Fachbereichs Chemie (FB 8) der Universität Essen unter der Leitung von

Prof. Dr. A. V. Hirner

angefertigt.

Als erstes danke ich Herrn Prof. Dr. A. V. Hirner für die Vergabe dieser interessanten Aufgabenstellung und die stete Diskussionsbereitschaft, die diese Arbeit unterstützte.

Herrn Prof. Dr. G. Peschel danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. B. Pfeiderer vom Institut für Klinische Radiologie der Westfälischen Wilhelms Universität Münster für die gute Zusammenarbeit. Nicht nur die Organisation und Bereitstellung der in dieser Arbeit untersuchten Proben sondern auch die große Diskussionsbereitschaft unterstützten dieser Arbeit tatkräftig.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dipl. Chem. Patrick Klemens und Prof. Dr. K. G. Heumann vom Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, für die Gesamtsilicium- und Platinbestimmung in den untersuchten Gewebeproben.

Meinem Lektorenteam Herrn Dr. C. Fläßbeck, Frau Dr. B. Pfeiderer, Frau Rita Lehmann, Herrn Dr. R. Grümping, Herrn Dipl. Oec. Roland Diaz-Bone und Dipl. Chem. Carsten Penz möchte ich für die Durchsicht und Anregungen danken.

Außerdem bin ich den Mitarbeitern des Instituts für Umweltanalytik und Angewandte Geochemie der Universität Essen für ihre kollegiale Zusammenarbeit sehr verbunden.

Ohne die Unterstützung meiner Eltern wäre diese Arbeit nie möglich gewesen.

1 Einleitung und Problemstellung

Vor der Einführung der Silicongelimplantate in die plastische Chirurgie im Jahre 1962 wurden Siliconöle mittels subkutaner Injektion in Gewebeweichteile eingebracht^{1,2,3}. Die Verteilung des Siliconöls in den Geweben war problematisch, da eine diskrete Form nicht erhalten blieb. Noch bis zum Ende der 80er Jahre wurde die Anwendung von Polydimethylsiloxanen praktiziert und diskutiert. Pitangury et al. resümieren auf der Grundlage von Patientennachuntersuchungen, daß flüssiges Silicon in der Kopf- und Halschirurgie nicht einsetzbar ist⁴.

Siliconbrustimplantate sind heute wie zum Zeitpunkt ihrer Markteinführung aus einer ein Silicongel umgebenden Siliconelastomerenhülle aufgebaut, so daß das Problem der Gelverteilung zunächst behoben und eine diskrete Implantatform sichergestellt war.

1992 beschloß die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) für ihren Geltungsbereich die Verwendung von Silicongelimplantaten nur noch in kontrollierten Studien zuzulassen⁵. Eine Vielzahl von Berichten zu einem neuen Krankheitsbild im Zusammenhang mit Silicongelimplantaten, der Silikonose, war Grundlage dieser Entscheidung^{6,7,8,9}. Bis heute wird jedoch die Gesundheitsgefährdung durch Silicongelimplantate kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten von Amerika werden in Europa, und somit auch in Deutschland, weiterhin Prothesen auf Siliconbasis implantiert.

Im Sommer diesen Jahres setzte sich erstmals ein Petitionsausschuß der Europäischen Gemeinschaft mit der Problematik der Siliconimplantate auseinander. Hiernach sollen weitere Studien zur Problematik der Siliconimplantate den heutigen Wissensstand erweitern. Insbesondere soll die Untersuchung von Humanproben auf Siliconkontaminationen durchgeführt werden. Weiterhin wird sich die Kommission für eine Beschränkung der Implantation der Brustprothesen auf ein Mindestlebensalter von 18 Jahren einsetzen¹⁰.

Zu den Implantatdefekten gibt es gesicherte Erkenntnisse: Neben der Freisetzung von Silicongel aus einer intakten Implantathülle, dem sog. „Gelbluten“, treten auch klassische Rupturen (Risse in der Implantathülle) nach einer gewissen Implantationszeit auf. Die Zeitspanne, nach der Implantatdefekte diagnostiziert werden, ist zum einen abhängig von der Implantatgeneration, der die Prothese zugeordnet wird, und zum anderen von dem Hersteller, der sie produzierte¹¹.

Diese Defekte haben die Freisetzung von Silicon aus dem Implantat an dessen Oberfläche zur Folge. Zu diesem Zeitpunkt wird die Prothese oftmals von einer Gewebekapsel umschlossen. Der histologische Nachweis von Silicon in diesem Kapselgewebe ist in der Medizin eine gängige Technik zur Diagnose von Siliconkontaminationen.

Bis heute liegen allerdings keine Erkenntnisse zu den in diesem Gewebe vorliegenden Siliconspezies vor. Lediglich aus einer Laborstudie ist bekannt, daß cyclische Siloxane aus einem intakten Implantat diffundieren können¹². Die Untersuchungen von Brustgeweben unter besonderer Berücksichtigung der cyclischen Siloxane könnten daher Auskunft über die aus einem Implantat migrierten Substanzen geben.

Die Migration des freigesetzten Silicon bleibt nicht nur auf die lokale Umgebung des Siliconaustrittes limitiert, vielmehr ist in der Literatur die Migration von Silicon aus Implantaten in Gewebe wie Lymphknoten¹³ und Leber¹⁴ von Implantatträgerinnen beschrieben. Der Transport des Silicons könnte mit dem Blut- oder dem lymphatischen System erfolgt sein. Studien, die die Siliciumkonzentrationen in Blutproben von Implantatträgerinnen und Kontrollgruppen evaluierten, konnten dennoch keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtsiliciumgehalten nachweisen¹⁵. Daher soll überprüft werden, ob nicht die aus einem Implantat migrierenden cyclischen Siloxane im Blut von Frauen mit Prothesen nachgewiesen werden können.

Die Alterung von Brustimplantaten im menschlichem Organismus führt zu den oben angesprochenen Defekten und damit zu einer Freisetzung von Silicon. Die Infiltration von Lipiden in die Implantathülle wird als möglicher Alterungseffekt diskutiert¹⁶. Veränderungen der Siliconelastomerenstruktur durch aus dem Gel austretendes unvernetztes Silicon, scheinen sich auf die physikalischen Eigenschaften der Implantathülle auszuwirken¹⁷. Daher sollte der Versuch unternommen werden Hüllen und Gele - aus explantierten Prothesen präpariert - mittels mobiler, cylischer Siloxane zu charakterisieren und mögliche Beziehungen zwischen Implantatcharakteristika (z.B. Siliconbluten) und dem Gehalt an Siloxanen zu evaluieren.

In einer Tierstudie mit Siliconmodellimplantaten sollen abschließend die gewonnenen Kenntnisse über die Migration von Siloxanen aus Modellimplantaten unter definierten Ausgangsbedingungen bestätigt werden.

All diese Untersuchungen sollen neue Erkenntnisse über das Alterungsverhalten von Implantaten im Organismus unter Berücksichtigung der mobilen Siloxane liefern. Dieser Untersuchungsansatz hat die Ablösung/Erweiterung der Gesamtsiliciumbestimmung durch die

Siloxanspeziesanalytik zur Konsequenz. Die eingeschlagene Richtung ist in den zur Zeit kontrovers geführten Diskussionen über die Erkrankungsmöglichkeiten infolge einer Implantation von Silicongelprothesen sicherlich hilfreich. Zwar gelten Silicone nach wie vor als biologisch inert, jedoch werden die niedermolekularen Siloxane als mobil und in Geweben akkumulierbar eingestuft. Daher sind jegliche Arten von Untersuchungen (toxikologische, immunologische oder die hier vorgestellten), in deren Mittelpunkt diese Siloxane stehen, zwingend notwendig. Mediziner und Toxikologen erhalten damit die Grundlage, Aussagen über mögliche Erkrankungen zu machen, die im Zusammenhang mit Siliconprothesen stehen.

2 Allgemeiner Teil

Ziel dieser Arbeit sind Untersuchungen zum Verhalten mobiler, cyclischer Siloxane, die aus implantierten Silicongelimplantaten diffundieren können. Daher soll zunächst auf die Gesamtproblematik eingegangen werden, welche mit Silicongelimplantaten verbunden ist. Dies umfaßt nicht nur die eindeutig anerkannten medizinischen Komplikationen, „Silicongelbluten“ sowie Ruptur der Prothesen und die damit verbundene Frage nach der Toxizität dieser Materialien, sondern auch die bis jetzt hauptsächlich angewandte Element-Analytik, bei der Gesamtsiliciumgehalte zum Nachweis von Siliconkontaminationen im menschlichen Organismus ermittelt werden.

2.1 Problematik von Implantaten

Alle Arten von Implantaten, die in der Medizin verwendet werden, wie Hüftendoprothesen, Kreuzbänder oder „Stents“ (Metall zum Offenhalten von Gefäßen) werden irreführenderweise als „Biomaterialien“ bezeichnet. Die in den Implantaten verwendeten Stoffe sind aber nicht speziell für die Bedingungen im menschlichem Organismus entwickelt worden. Wichtigstes Kriterium für die Wahl des Materials ist/war dessen Haltbarkeit und Inertheit unter „normalen“ Bedingungen. Beispielhaft seien hier zwei dieser Materialien genannt:

- ♦ Für Brustimplantate wird Silicon verwendet, welches insbesondere zum möglichst dauerhaften Abdichten von Fugen zunächst im Baugewerbe verwendet wurde.
- ♦ Obwohl aus der Raumfahrt Kenntnisse über die relative geringe mechanische Belastung des Titans bestehen, kommt es in künstlichen Gelenken aufgrund seiner Inertheit zum Einsatz.

Im Organismus ist die Haltbarkeit dieser Biomaterialien nicht mehr gegeben, vielmehr reagiert der Organismus auch auf den in ihn eingebrachten Fremdkörper. Komplikationen sind die Folge: Eine Hamburger Forschergruppe berichtet über Patienten, bei denen zum einen starke Gewebewucherungen um die angesprochenen „Stents“ und zum anderen von Nickel- und Molybdänkontaktallergien, hervorgerufen durch die Freisetzung dieser Metalle aus dem Edelstahl der „Stents“, auftreten¹⁸.

Inzwischen wurde am Klinikum der Universität Aachen ein Zentrum für Biomaterialforschung eingerichtet: Dieses „Referenzzentrum für Implantatpathologie“ soll explantierte Prothesen sammeln und wissenschaftlich untersuchen, um so Informationen über die oft unzureichend geprüften und möglicherweise gesundheitsgefährdenden Materialien zu erhalten¹⁹.

Das zur Zeit bekannteste Beispiel für den unbekümmerten klinischen Einsatz dieser Biomaterialien sind die Brustprothesen auf Siliconbasis, deren Einsatz in den USA seit 1992 durch die FDA (Food and Drug Administration) auf die Verwendung in kontrollierten Studien limitiert wurde⁵. In Deutschland gibt es zur Zeit keine Beschränkungen für die Implantation von Siliconbrustprothesen. Im Petitionsausschuß der Europäischen Gemeinschaft wurden im Juni 2001 Betroffene zum Verbot von Silicongelimplantaten in Europa angehört. Der Ausschuß beschloß, daß zur Klärung dieser Frage weitere wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen müssen¹⁰.

2.2 Silicium, Silica und Silicone

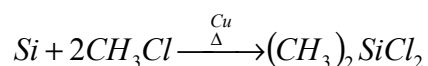
Silicium (27.5%) ist nach dem Sauerstoff (50.5%) das meistverbreitetste Element des zugänglichen Teils der Erdrinde²⁰. Aufgrund der großen Affinität zum Sauerstoff kommt Silicium nur Form von Salzen der Kieselsäuren in der Natur vor.

Die einfachste Siliciumsauerstoffverbindung, Siliciumdioxid SiO_2 , auch Silica genannt, liegt in der Natur als Seesand, Kieselstein oder Quarz vor. Gräser und Halme sind aufgrund des Einbaues sehr harter SiO_2 -Kristalle in ihren Geweben scharf und können dadurch Hautverletzungen verursachen. Niedere Lebewesen wie Aufgußtierchen bauen aus SiO_2 Schalen und Skelette auf²⁰. Siliciumdioxid ist eine weit verbreitete Substanz von großer chemischer, geologischer und wirtschaftlicher Bedeutung. Es ist chemisch inert; im Verbund scheint es keine signifikanten toxischen Eigenschaften zu haben²¹. Kristallines Silica ist fibrogen und karzinogen, was zu Lungenkrebs bei der Einatmung des Staubes führen kann. Amorphes Silica hat die selbe atomare Struktur wie kristallines Silica, jedoch fehlt dessen hochgeordnete Geometrie. Es bildet submikroskopische, sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 7-22 nm, welche eine starke Neigung zur Ausbildung von Aggregaten haben²¹. Sowohl amorphes als auch kristallines Silica scheint in Verbindung mit chronischen Entzündungsreaktionen zu stehen^{22,23}.

Silicium bildet mit Sauerstoff ein tetraedrisch gebautes Ion, das Silicat-Ion der Zusammensetzung SiO_4^{4-} (Monosilicat). Es leitet sich von der Monokieselsäure (H_4SiO_4) ab, die eine hohe Neigung zur (ungeordneten) Wasserabspaltung zeigt (exotherme Reaktion). Infolgedessen bilden sich uneinheitlich gebaute amorphe Polykieselsäuren. Dagegen liegen in den Salzen der Kieselsäure, den Silicaten, meist einheitlich gebaute ketten-, band-, schicht- oder gerüstartige Silicat-Anionen vor, welche mit den entsprechenden Metallionen große Komplexe bilden. Zu den natürlich vorkommenden Silicaten gehören zum Beispiel Granate, Talk, Glimmer und Feldspäte²⁰.

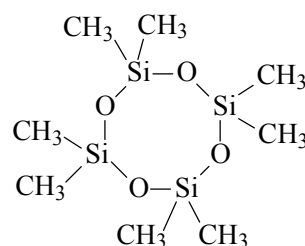
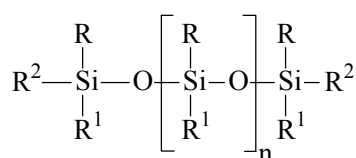
Alle bis jetzt vorgestellten Verbindungen des Siliciums sind geogener Natur. Dagegen hat die große Stoffgruppe der Silicone vermutlich einen rein anthropogenen Ursprung; die Existenz biogen/abiogen gebildeter Silicone in der Natur konnten bislang nicht nachgewiesen werden.

Ein Silicongelbrustimplantat ist aus einer Siliconelastomerenhülle, welche mit einem Silicongel gefüllt ist, aufgebaut. Die diesen Materialien zugrundeliegende siliciumorganische Polymerchemie wurden während des 2. Weltkrieges entwickelt. Die Direktsynthese der Methylchlorsilane durch die Umsetzung von elementarem Silicium mit Methylchlorid zu Chlorsilanen nach Müller und Rochow war der Grundstein für die industrielle Nutzung der Silicone:



Bei der Müller-Rochow Synthese entsteht ein Gemisch aus verschiedenen Methylchlorsilanen, wobei das Dimethyldichlorsilan mit mehr als 80% das Hauptprodukt darstellt²⁴. Methyltrichlorid entsteht bei dieser Umsetzung zu etwa 10-15%, gefolgt von Trimethylchlorosilan und Methylhydrogendichlorsilan, beide mit einem Anteil von 3-4%²⁴. In zwei weiteren Verfahrensschritten entsteht dann hauptsächlich aus dem Dimethyldichlorsilan **Polydimethylsiloxan** (PDMS): Im ersten Schritt erfolgt zunächst die Hydrolyse (klassische Umsetzung mit Wasser) oder die Methanolyse (Umsetzung mit Methanol) des Chlorsilans zu oligomeren, linearen oder cyclischen Dimethylsiloxanen. Die Zusammensetzung des Produktgemisches ist abhängig von den jeweiligen Reaktionsbedingungen. Im zweiten Schritt werden dann die unterschiedlichen Polymere entweder durch Polymerisierung der cyclischen oder durch Polykondensation der linearen Oligomere hergestellt.

An dieser Stelle eine kurze Bemerkung zu der in dieser Arbeit häufig verwendeten Nomenklatur der niedermolekularen Polydimethylsiloxane: Diese werden häufig anhand der Siloxanbausteine, aus denen sie aufgebaut sind, benannt. Allgemein gilt, daß die linearen Siloxane mit L, die cyclischen mit D (wegen der Di-Funktionalität der verwendeten Siloxaneinheit) abgekürzt werden. Die Nummer nach dem Kürzel steht für die Anzahl der Siloxaneinheiten. Beispielsweise wird Octamethylcyclotetrasiloxan als D4 bezeichnet, da es sich hierbei um ein cyclisches Polydimethylsiloxan handelt, welches aus vier Siloxaneinheiten aufgebaut ist.



R, R¹ = Organogruppen, (H)

Octamethylcyclotetrasiloxan (D4)

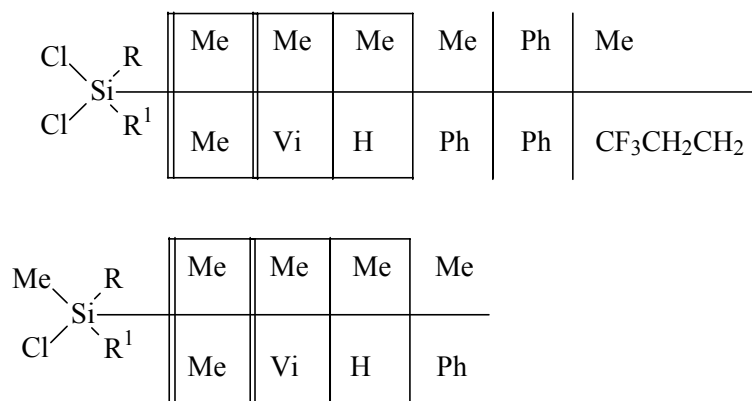
R² = Organogruppen, OH, H

n = 0 - 7.000

**Abbildung 2.1 Lineares Polydiorganosiloxan und cyclisches Polydimethylsiloxan
Octamethylcyclotetrasiloxan**

Dimethyldichlorsilan ist mengenmäßig der herausragende Rohstoff für die Herstellung von Polydiorganosiloxanen, jedoch kommen auch andere Substituenten am Silicium zum Einsatz.

Polysiloxane können bezüglich ihres Einsatzes in zwei Gruppen unterteilt werden: Zum einen in die Siliconöle, welche direkt zum Einsatz kommen oder für spezielle Anwendungen modifiziert werden; und zum anderen in die Gruppe, die zur Herstellung von Elastomeren dienen.



Für die Elastomerenherstellung wichtige Silane

Abbildung 2.2 Bedeutende Organochlorsilane für die Polymerherstellung²⁵

Siliconöle (auch Siliconflüssigkeiten genannt) sind gewöhnlich aus unverzweigten Polydimethylsiloxanketten (PDMS) mit einer Trimethylsilylgruppe als Endglied aufgebaut. Die PDMS-Flüssigkeiten haben, je nach Molekülgröße, wasserähnliche bis nicht fließende Viskositäten.

Für den Aufbau von Siliconelastomeren werden entweder direkt am Silicium oder über Organoreste gebundene funktionelle Gruppen benötigt. Entsprechend der Technologie, mit welcher sie produziert wurden, erfolgt die Einteilung der Elastomere in kalt- und heißvulkanisierende Siliconkautschuke. In den RTV-Massen (**R**aum-**T**emperatur-**V**ernetzung) werden hauptsächlich OH-endständige Polydimethylsiloxane eingesetzt. Für die Vernetzungsstruktur ist die Kettenlänge die entscheidende und variierbare Größe. Vorzugsweise werden diese benötigten Polymere durch katalytische Kondensation von bereits Silanolendgruppen enthaltenden Oligomeren hergestellt. Aber auch durch die katalytische Spaltung von Siloxanbindungen mit Wasser lassen sich OH-endständige Polymere herstellen. Nach Erreichen der Zielviskosität wird der Katalysator deaktiviert. Bei der Verarbeitung eines RTV Einkomponenten Siliconkautschuks (RTV 1), welcher in Tuben im Handel erhältlich ist, tritt die Vulkanisation durch Einwirkung der Luftfeuchtigkeit ein.

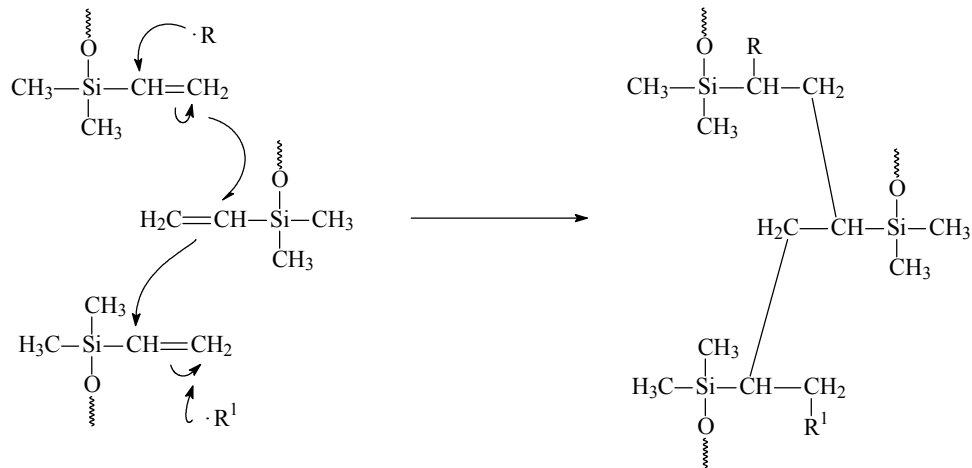


Abbildung 2.3 Peroxidische Vernetzung von heißvulkanisierenden Kautschuken zu einem Elastomer²⁶

Für die Elastomerenherstellung (s. Abb. 2.2) sind die vinylfunktionellen Polydimethylsiloxane eine wichtige Polymerengruppe. Die Vinylgruppen der Siloxaneinheiten können am Kettenende und/oder in der Kette sitzen (s. Abb. 2.3).

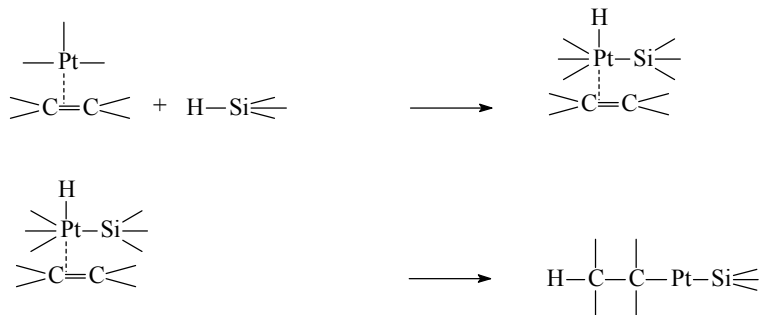
Sowohl der Vinylgehalt als auch die mittlere Kettenlänge der Polymeren sind variierbar. Bei unter hohen Temperaturen vulkanisierenden Kautschukmassen (HTV) werden extrem hochmolekulare Polymere mit wenigen Vinylgruppen in der Kette eingesetzt, dagegen überwiegen bei den RTV-Massen die kurzkettigen vinyl-endständigen Polymere²⁵. Die Vernetzung der Fest- und Flüssigkautschukmassen mittels hoher oder niedriger Temperatur (HTV oder RTV) zu einem Elastomer können entweder peroxidisch oder durch eine Additionsreaktion mit geeignetem Vernetzer erfolgen²⁶.

Flüssigsiliconkautschuke werden fast ausschließlich mit der platinkatalysierten Hydrosilylierungsreaktion vulkanisiert²⁶. Als Vernetzter werden hierbei Methylhydrogensiloxane, deren SiH-Gruppen bei der Katalyse mit Pt(0)-Komplexen mit den Vinyl-Gruppen der Polymere reagieren, verwendet.

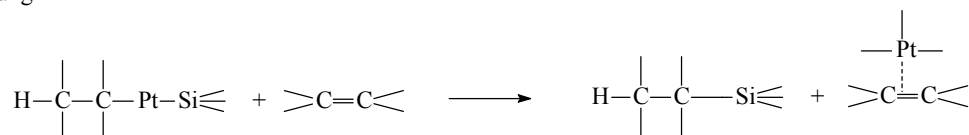
Komplexbildung



Oxidative Addition



Reduktive Eliminierung

**Abbildung 2.4 Hydrosilylierung (Additionsvernetzung) nach Wrobel²⁶**

Im allgemeinen sind vulkanisierte, reine Kautschukpolymere durch ihre geringen Festigkeitswerte charakterisiert²⁶. Aufgrund der besonders niedrigen intermolekularen Wechselwirkung besitzen diese Elastomere niedrige Zugfestigkeiten. Die Verstärkung erfolgt besonders gut durch Einlagerungen von Kieselsäuren²⁶. Die Zugfestigkeit steigt hierbei um etwa das 20-fache an. Gleichzeitig tritt eine Viskositätssteigerung auf, da feinteilige Kieselsäuren eine ausgeprägt verdickende Wirkung haben²⁶. Dieser Effekt beruht auf dem Aufbau der Kieselsäure aus Agglomeraten von Primärpartikeln, welche wiederum über Wasserstoffbrückenbindungen eine Tertiärstruktur aufbauen²⁶. Das amorphe Silica wird mit organischem Siliciummaterial behandelt, so daß die an der Oberfläche befindlichen Si-OH-Gruppen mit polydimethylsiloxan-ähnlichen Substanzen bedeckt sind und das Silica in das Polymernetzwerk eingebaut werden kann²¹.

Aus Siliconelastomerenetzwerken dieser Art ist die Implantathülle aufgebaut:

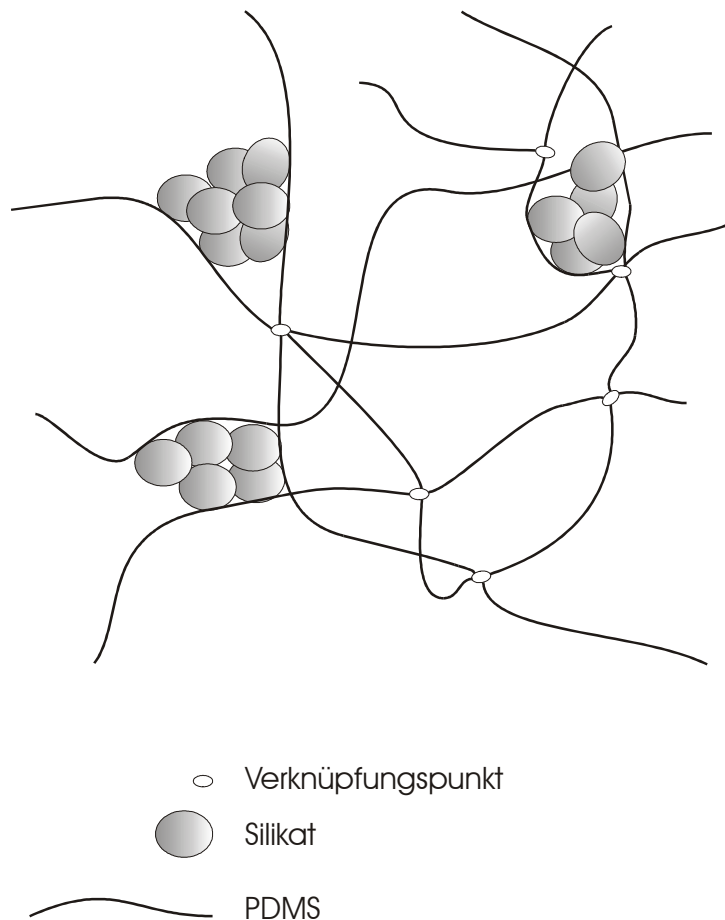


Abbildung 2.5 Schematischer Aufbau eines Siliconelastomers²⁷

Bei dem Silicongel handelt es sich um eine relativ hoch vernetzte PDMS-Matrix. Die hierbei vorliegende Art der Siloxankettenverbindung führt zur Bildung eines dreidimensionalen Netzwerkes. Dieses wiederum wird von PDMS-Flüssigkeiten aufgequellt, so daß ein dickflüssiges Material entsteht²⁷. Historisch gesehen, wurden drei Typen von Silicongelen in Prothesen verwendet: das originale, feste Gel zwischen 1964 und 1977, ein leicht verändertes Gel und das elastische (responsive) Gel, ab etwa 1975-1992²⁷.

Das Gel unterscheidet sich folgendermaßen von der Implantathülle: Das Netzwerk ist aus kurzkettigen Siloxanoligomeren mit Vinylfunktionen in der Seitenkette aufgebaut (~300 Einheiten gegenüber ~5000 Einheiten (Hülle)). Das Gelnetzwerk wird zwar ebenfalls platin-katalysiert hergestellt, jedoch erfolgt diese Umsetzung der Vinylsiloxane in einer PDMS-Flüssigkeit ohne weitere funktionellen Gruppen²⁷.

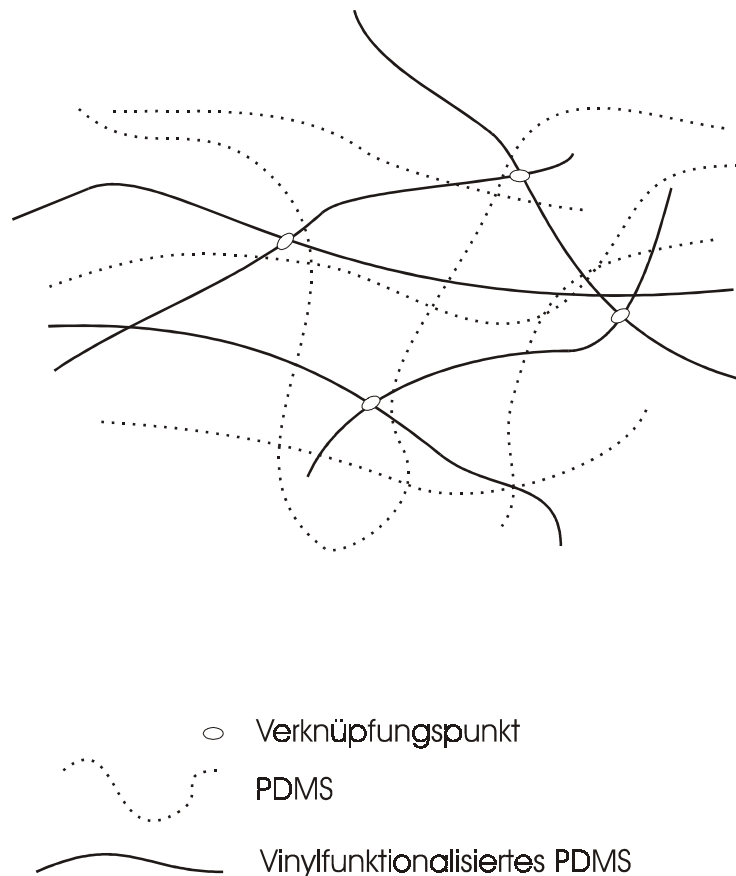


Abbildung 2.6 Schematische Darstellung des Aufbaus eines Silicongels²⁷

Die hochpolymeren Siliconelastomere gelten bis heute als biologisch inert und toxikologisch unbedenklich. Daher findet die Materialgruppe der Silicone seit Jahrzehnten ihren Einsatz in diversen medizinischen Bereichen. Beispielsweise werden Siliconmaterialien für wasserdampfsterilisierbare Bluttransfusionsschläuche, Herzklappenventile, Katheter- und Schlauchsonden sowie die in dieser Arbeit behandelten Silicongelimplantate verwendet²⁸.

2.3 Silicongelbrustimplantate

Seit 1962 finden Silicone ihren Einsatz in Brustprothesen, welche zum einen für die Brustvergrößerung (80%) und zum anderen für die Brustrekonstruktion nach Brustentfernung (20%) verwandt werden²⁹.

Ein Silicongelimplantat ist typischerweise wie folgt aufgebaut: Ein Silicongel wird von einer Siliconelastomerenhülle umgeben (s. Abb. 2.7, S. 35). Des weiteren können dort auch Verschlüsse zum Befüllen des Implantates mit beispielsweise Kochsalzlösungen vorhanden sein. Bei einigen Prothesen wurde zusätzlich noch eine Barriere auf der Innenseite der Implantathülle aufgebracht, welche die Migration des Silicongels aus dem Implantat verhindern sollte. Hadden unterteilt die Implantate in vier Haupttypen²⁹:

- Hülle aus Siliconelastomer gefüllt mit Silicongel
- Doppellumenimplantate mit einer inneren und äußeren Hülle aus Siliconelastomer, die innere ist mit Silicongel, die äußere mit Kochsalzlösung gefüllt
- Silicongelimplantat umhüllt mit einem Polyurethanschaum, der das häufige Auftreten der Kapselkontraktion verringern soll
- Hülle aus Siliconelastomer, gefüllt mit Kochsalzlösung

Unabhängig hiervon werden Silicongelimplantate in drei Generationen eingeteilt, welche sich aufgrund von Veränderungen der Implantathülle oder des -gels charakterisieren lassen. Für die Einführungen der jeweiligen Implantatgenerationen gibt es für jeden Prothesenhersteller länderspezifische (USA und Kanada) Zeitpunkte¹¹. Dies spiegelt sich in den Anfangs- und Endzeiten der 2. und 3. Generation wieder:

Tabelle 2.1 Implantatgenerationen nach Peters¹¹

	Zeitraum	Gel	Hülldicke [mm]
1. Generation	1963-1968	fest	0.75
	1969-1972		0.25
2. Generation	~ 1973-- 1985	viskos	0.13
3. Generation	seit ca. 1980	zäh	0.50

Für den europäischen, insbesondere für den deutschen Markt, sind zur Zeit keine Daten veröffentlicht. Selbst wenn Operationsprotokolle den betroffenen Frauen Jahre nach ihrer Erstimplantation zugänglich werden, enthalten diese oft keinen Hinweis auf die verwendete Implantatgeneration. Oftmals sind diese Berichte so lückenhaft, daß sogar der Name des Implantatherstellers fehlt (s. Kap. 3).

2.3.1 Siliconimplantate der 1. Generation¹¹

Die Produktion der ersten Brustimplantate mit Hüllen fällt in die Jahre zwischen 1963 und 1972. In dieser Zeit hatte Dow Corning ein exklusives Monopol auf seine Siliconprodukte. Die Implantate bestanden aus einem zähflüssigen Gel und einer dicken Siliconelastomerenhülle, wobei die Hüllen zunächst auf Peroxid-Basis hergestellt wurden. Ende der 60er Jahre erfolgte die Einführung der platinkatalysierten Siliconherstellung; die etwa 0.25 mm dicken Hüllen waren ab diesem Zeitpunkt nahtlos und wurden durch Eintauchen einer Form in das Elastomerengemisch produziert. Anschließend erfolgte die Ablösung der Hülle von der Form und das Gel wurde injiziert. Für den Verschluss der durch diese Injektion perforierten Seite wurde adhäsives Silicon verwendet. Die Implantate der 1. Generation waren in vier Volumengrößen erhältlich; sogenannte Dragon-Pflaster, welche zur Verankerung der Prothese im Körper dienen sollten, waren auf ihrer Hinterseite aufgebracht. Die Anzahl dieser Verankerungshilfen kann ein Hinweis auf das Produktionsjahr geben.

Chirurgen diagnostizierten bei Frauen, denen Implantate der 1. Generation eingesetzt wurden, feste, verhärtete Brüste, die Schmerzen hervorriefen. Dies war auf die sogenannte Kapselkontraktion zurückzuführen, deren Entstehen zu diesem Zeitpunkt noch nicht verstanden wurde. Die Hersteller gingen davon aus, daß die Brustverhärtung durch das zähflüssige Gel der Prothese hervorgerufen wurde. Die Zähigkeit des Gels ist auf den hohen Anteil (ca. 50%) an stark vernetztem Silicon zurückzuführen. Die andere Hälfte war aus niedermolekularen Ketten zusammengesetzt.

2.3.2 Siliconimplantate der 2. Generation¹¹

Im Gegensatz zur 1. Implantatgeneration enthielt das Gel der 2. Generation nur noch 20% hochvernetztes Silicon. Niedermolekulare Polydimethylsiloxanketten bildeten den Hauptbestandteil (80%) der Gele, deren Viskositäten hierdurch deutlich gegenüber denen der 1. Generation verringert wurden. Hierdurch erhofften die Hersteller die Probleme der Implantate der 1. Generation zu beheben.

1970 wechselte Dow Corning's Chef-Ingenieur Don McGahn zu Heyer-Schulte und arbeitete dort an dem ersten weichen Gelimplantat, welches 2 Jahre später in den USA und 1974 in Kanada auf den Markt gebracht wurde³⁰. Ein ähnliches Produkt führten im gleichen Jahr auch

Medical Engineering Corporation/Surgitek in den USA ein, jedoch warteten sie mit der Markteinführung in Kanada bis 1979. Auch Dow Corning entwickelte ein vergleichbares, weicheres Material, welches sie elastisches Gel („responsive gel“) nannten, dessen Freigabe 1975 in den USA und 1978 in Kanada erfolgte. Die Verwendung von Fixierungshilfen wurde 1975 eingestellt, jedoch wurden auf Anfrage noch bis 1984 Implantate mit diesen Hilfen geliefert.

Auch bei Frauen mit Implantaten der 2. Generation entwickelten sich trotz der weicheren Natur der Implantate Kapselverhärtungen (die Gewebekapsel, welche sich um das Implantat bildet, verhärtet sich), und die Frauen klagten oftmals über starke Schmerzen im Brustbereich.

Die Kapsulotomie wurde die gängigste Behandlungsmethode beim Auftreten der Kapselkontraktion³¹. Hierbei handelte es sich um die von kosmetischen Chirurgen durchgeführte Sprengung der Gewebekapsel durch Ausübung eines äußeren Drucks mit den Händen auf das Implantat und die Kapsel³². Bei Nachuntersuchungen zeigten 10-12% der auf diese Weise behandelten Frauen eine Vielzahl an Komplikationen³³. Im Zusammenhang mit der Kapsulotomie wurden Fälle von der Implantatruptur beschrieben^{34,35}. Van Rappard zeigte zudem, daß die Druckbeständigkeit von Implantaten mit der Implantationszeit abnimmt³¹. Aber auch schon während der Implantation ruptierten die Hüllen: Die Feststellung, daß diese Implantate schnell Löcher bekommen konnten, insbesondere wenn sie warm waren, führte von Seiten der Hersteller zu einem Verbot der Autoklavierung dieser medizinischen Produkte vor der Implantation³⁰, d.h. sie wurden unsterilisiert eingesetzt.

2.3.3 Siliconimplantate der 3. Generation¹¹

Aufgrund der Probleme der Implantate der 2. Generation bestanden die Prothesen der 3. Generation aus einer dickeren und festeren Hülle sowie einem zäheren Gel im Vergleich zu dem der 2. Generation. Weiterhin wurden die Hüllen auf ihrer Innenseite mit einer, je nach Hersteller variierenden, Barrierschicht überzogen, welche die Diffusion von Silicon verhindern sollte. Auf diese Weise glaubte man die Kapselkontraktion bei Implantatträgerinnen zu verringern.

McGahan Medical brachte 1979 das erste Implantat der 3. Generation auf den amerikanischen Markt, welches eine Diphenylsiliconbarriere zwischen einer inneren und äußeren Schicht des Hüllelastomers hatte³⁰. Andere Hersteller folgten dann mit ähnlichen Produkten. Dow

Corning führte Silastic II Implantate 1981 in den USA und 1984 in Kanada ein. Dieser Hersteller arbeitete mit einer Fluorosiliconschicht als Barriere, bei der die Hälfte der Methylgruppen des Polydimethylsiloxans durch Trifluoropropylgruppen ersetzt worden waren. Diese Schicht wies eine Dicke zwischen 5 und 10 μm auf und war auf der inneren Seite der Elastomerenhülle lokalisiert.

2.3.4 Weitere Gelimplantate

Seit ihrer Produkteinführung wurden weit über 240 verschiedene Silicongelimplantattypen allein in USA entwickelt³⁶. Es gibt eine große Herstelleranzahl und verschiedene Designs für Brustimplantate wie beispielsweise Single-Lumen, Doppel-Lumen oder texturierte Prothesen. Sogar Implantate ohne Hülle wurden hergestellt (Cavon Implantat und Aesthetech Implantat), diese wurden in verschiedenen Gebieten der USA zwischen 1979 und 1986 verwendet³⁶.

2.3.5 Bezugsquellen für Elastomere und Gele

Die Bezugsquellen für Elastomere und Gele der einzelnen Implantathersteller variierten mit den Einsatzzeiträumen. Dow Corning verwendete immer seine eigenen Hüll- und Gelprodukte. Die anderen Hersteller hatten verschieden Bezugsquellen: Zwischen 1972 und 1976 bezogen die meisten Prothesenhersteller ihre Gele von General Electric¹¹. Aesthetech, Heyer-Schulte, Cox Uphoff and Medical Engineering Corporation-Surgitek verarbeiteten zwischen 1976 und 1991 Rohmaterial von Dow Corning weiter. Zwischen 1984 und 1992 lieferten auch andere Firmen wie Admiral Materials, Applied Silicone, Polymer Technologies und International Silicone Corporation Rohmaterialien, die auch von anderen Implantatherstellern verwendet wurden. Die Vielzahl der verwendeten Rohmaterialien ist sicherlich auf die gewünschten, unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften den verschiedenen Herstellern für ihre Implantate zurückzuführen.

2.4 Silicongelimplantate und mögliche Komplikationen

2.4.1 Implantatdefekte

Bis jetzt wurden von Medizinern zwei verschiedene Arten von Implantatfehlern beschrieben: zum einen das „Siliconbluten“ und zum anderen die Ruptur der Implantathülle. Gemeinsam ist beiden das Austreten von Silicon aus der Brustprothese. Anschließend kann die Migration des Silicons in den menschlichen Körper erfolgen. So wurde beispielsweise Silicon in den Lymphknoten oder im Auswurf von Frauen mit defekten Implantaten diagnostiziert^{13,37}.

2.4.1.1 „Siliconbluten“

Seit 1978 ist die Möglichkeit des Austretens („Bluten“) von Silicon durch Diffusion aus klinisch intakten Implantaten bekannt. Dieser Vorgang wird als „Gelbluten“ bezeichnet. Am Beispiel einer intakten, 19 Jahre implantierten Prothese der 1. Generation, welche von der World Health Organization zur Verfügung gestellt wurde, konnte das Austreten von Silicon in das Kapselgewebe nachgewiesen werden¹¹. Hierbei war akkumuliertes Silicon in Kugelform histologisch diagnostizierbar.

In verschiedenen Studien wurde versucht dem Phänomen des „Siliconblutens“ näher zu kommen:

Eine frühe in vitro-Studie zur Klärung dieses Phänomens untersuchte in einem Zeitabschnitt von 2-12 Wochen den Siliconaustritt aus intakten Implantaten³⁸. Yu et al. fanden eine Siliconfreisetzung von 1 mg/Tag in simulierter Körperflüssigkeit bei 37°C³⁹. Lykissa et al. studierten das Diffusionsverhalten von Silicon aus explantierten, von niedermolekularen Siliconen auf der Hülle gereinigten, intakten Implantaten in verschiedenen Medien¹². Nach 24-stündigem Einsatz eines dieser Implantate konnte die Gruppe die höchste Konzentration an niedermolekularen Siliconen im Sojaöl ermitteln. In diesem lipidreichen Medium waren 40 µg des gesamten niedermolekularen Silicons pro g Implantatmasse enthalten, dagegen enthielt das aquatische Medium nur 1 µg niedermolekulares Silicon pro g Implantatgel. Damit prognostizierten die Autoren die Diffusion niedermolekularer Silicone von 10 mg/Tag aus einem 250 g Implantat in ein lipidreiches Medium bei 37°C¹². Inwieweit diese Diffusionsraten auf den Menschen übertragen werden können, ist fraglich. Welche Rolle dabei der Transport der

cyclischen Siloxane aus dem Gel in die Implantathülle spielt, konnte nicht evaluiert werden. Im Rahmen ihrer Untersuchungen zeigten die Autoren, daß die cyclischen Siloxane D3-D9 durch die Hülle in Sojaöl freigesetzt werden können¹², woraus die mögliche Zusammensetzung des „Siliconbluten“ abgeleitet werden kann.

Batich et al. berichten in ihrem Übersichtsartikel über Siliconabbaureaktionen von einer internen Studie der Fa. Dow Corning mit dem Titel „Composition Analysis of Mammary Gel Bleed“: In dieser postulierte Varaprath, daß nur sehr geringe Mengen Vinylsiloxan am Vorgang „Siliconbluten“ beteiligt sind⁴⁰. Wie der Autor weiterhin zeigte, besteht die unreaktive, interne Flüssigkeit, welche den Verbund des Implantatgels ausmacht, aus Substanzen mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 37.000 Da sowie einem geringeren Anteil mit einem mittleren Molekulargewicht von circa 14.000 Da. Über niedermolekulare Materialien wird nichts berichtet. Im Gegensatz dazu steht die von Batich et al. berichtete Zusammensetzung von „Gelbluten“ durch Komponenten mit deutlich geringeren molekularen Massen (9000-24000 Da und 5000-13000 Da)⁴⁰. Weiterhin waren 4% niedermolekulare Substanzen (530 und 540 Da) und auch 3-15% sehr hochmolekulare Komponenten (~300000 Da) nachweisbar⁴⁰. Die Ergebnisse von Haggard et al. zeigen, daß es sich bei den sehr niedermolekularen Verbindungen um cyclischen Siloxane D4-D6 handeln kann, da sie diese aus Hüllen extrahieren konnten⁴¹.

Anhand von acht klinisch intakten, explantierten und zwei neuen Implantaten wurde das „Bluten“ in vitro unter simulierten physiologischen Bedingungen untersucht³⁹. Für die beiden Implantatgruppen konnten verschiedene Zeitpunkte für ein „stabiles Bluten“ festgelegt werden. Aus diesen Daten berechnet Peters wiederum eine „Blutrate“ von 220 mg/Jahr¹¹.

Peters berichtet auch von unveröffentlichten Studien der Firma Dow Corning¹¹: Nach Einwirkung eines 5 kg Gewichtes über einen Zeitraum von 30 Tagen auf Silastic I Implantate (2. Implantatgeneration) wurde im Durchschnitt „Bluten“ von 840 mg für ein Implantat festgestellt. Etwa 97% der freigesetzten Flüssigkeit besteht aus Polymeren mit einem durchschnittlichem Molekulargewicht von 23630 Da. Der Autor führt diese Zusammensetzung auf die im Herstellungsprozess eingesetzte PDMS-Flüssigkeit (swelling fluid) zurück. Die restlichen 3% waren hochmolekulares, nicht vernetztes Silicon aus der Hülle mit einem Molekulargewicht > 200000 Da. Der gleiche Versuch wurde mit einem Silastic II Implantat der 3. Generation durchgeführt, wobei hier nur 45 mg Siliconbluten beobachtet wurden. Die Differenz in der freigesetzten Masse wird durch die zusätzliche, in der 3. Generation eingeführten Barriere erklärt. In diesem Fall besteht das freigesetzte Material zu 77% aus nieder-

molekularen und zu 23% aus hochmolekularen Komponenten. Die vorgestellte Studie simuliert die bei einer Kapselkontraktion auf ein Implantat wirkenden Kräfte und zeigt, daß das Ausmaß des beobachtete „Siliconblutens“ abhängig von der Implantatgeneration ist.

2.4.1.2 Ruptur

Der Begriff der Ruptur beinhaltet die komplette Zerstörung der Hülle an einer oder mehreren Stellen, wobei der Austritt des Gels durch mikroskopisch kleine Löcher oder durch große, sichtbare Risse möglich ist. Mit Ruptur eines Implantates geht der Verlust an Integrität der Elastomerenhülle einher. Diese klassischen Rupturen treten vor allem nach längeren Implantationszeiten auf, wobei zwischen intra- und extrakapsulären Rupturen unterschieden wird:

Befinden sich Löcher oder Risse in der Implantathülle, aus denen das Silicongel austreten kann, wird von der intrakapsularen Ruptur gesprochen. Im weiteren Verlauf kollabiert die Hülle in das Gel. Diese Art der Ruptur ist der häufigst angetroffene, klassische Implantatdefekt^{42,43}. Treten neben den Defekten der Implantathülle auch noch Risse in der das Implantat umgebenden Bindegewebskapsel auf, so wird von der extrakapsularen Ruptur gesprochen. In diesem Fall ist Silicon auch außerhalb der Kapsel in umliegenden Geweben nachweisbar^{44,46,49}.

Die von Worton und Kollegen 1980 für Kochsalzimplantate eingeführte Theorie des „Faltenrisses“ (fold flaw) geht von der Bildung kleiner Löcher am Ende von Falten in der Elastomerenhülle aus⁴⁷. Nach den Vorstellungen der Autoren resultieren diese Löcher aus inneren Reibungen der gefalteten und möglicherweise an dieser Stelle schwachen Hüllstelle. Diese Theorie kann auch auf Silicongelimplantate übertragen werden, da die Hüllen beider Implantattypen aus denselben Elastomeren hergestellt werden¹¹.

Weiterhin kann auch die Kapselsprengung ein potentieller Grund für eine Ruptur sein^{34,48}. Die Kräfte, welche hierbei generiert werden, liegen laut Gruber und Friedmann⁴⁹ zwischen 0.75 und 1.07 kg cm⁻². Weitere mögliche Mechanismen der Zerstörung der Implantathülle können Trauma, Schwächung der Elastomerenhülle durch Lipidinfiltration, Mammographie oder Herstellungsfehler sein^{11,16}.

2.4.1.3 Untersuchungen von Implantatdefekten

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen postulieren einen möglichen Zusammenhang zwischen defekten Implantaten und Krankheitssymptomen. Deshalb ist die korrekte Diagnose des Implantatzustandes von großer Bedeutung. Insgesamt gibt es drei zwingende Gründe für die Untersuchung von Implantaten:

- ◆ Festlegung des Status der Prothese

Die Nachfrage nach dem Status der eingesetzten Prothese kommt entweder von der Implantatträgerin selbst oder aber von ihrem behandelnden Arzt. Wenn „Gelbluten“ erkannt wurde, die Implantathülle gerissen ist oder es einen Hinweis auf freies Silicon in Geweben gibt, wird den betroffenen Frauen Implantatentfernung als vorbeugende Maßnahme angeboten²⁹.

- ◆ Untersuchungen fühlbarer Veränderungen der Brust

Das Auftreten von ertastbaren Veränderungen in implantierten Busen kann auf eine extrakapsuläre Ruptur, Hervorstehen eines Teils der Prothese oder auf das Auftreten von Krebs zurückzuführen sein²⁹. Die exakte Diagnose der Ursache ist bei solchen Symptomen äußerst wichtig.

- ◆ Krebsvorsorgeuntersuchung

Die Mammographie wird bei asymptomatischen Frauen ab einem bestimmten Alter als Vorsorge- oder auch Nachsorgeuntersuchung auf Brustkrebs durchgeführt.

Die Mammographie ist nach wie vor die grundlegende, abbildende Untersuchung. Normalerweise sind die implantierten Frauen noch relativ jung, und gehören damit nicht zu der Gruppe der Frauen (Alter > 50 Jahre), bei denen in regelmäßigen Intervallen eine Mammographie durchgeführt wird. Für die Untersuchung von Implantatträgerinnen wurden spezielle Mammographie-Techniken entwickelt. Dennoch gelingt nicht eine adäquate Abbildung des zu untersuchenden Brustgewebes⁵⁰. Darüber hinaus besteht bei der Mammographie immer das Risiko einer Ruptur des Implantates²⁹.

Ultraschall könnte die einfachste und sicherste Methode für den Nachweis des ausfließenden Silicons sein⁵¹, jedoch ist sie stark abhängig von der Erfahrung des jeweiligen Anwenders. Insbesondere freies, zum Implantat benachbartes Silicon produziert einen „Schneesturm“ als Signal, und kann daher sehr schnell erkannt werden⁵². Weit vom Implantat entferntes Silicon, oft als Tropfen in einem fibrotischen Knötchen oder direkt in den Lymphknoten, ist scheinbar schwieriger nachzuweisen⁵². Eine kollabierte Implantathülle ist nur unter größeren Schwierigkeiten mit Ultraschall zu diagnostizieren²⁹.

Mit der Magnetresonanztomographie (MR) können sowohl intra- und extrakapsuläre Rupturen⁵³ als auch die Kollabierung der Implantathülle⁵⁴ erkannt werden. Die Feststellung von Fältelungen der Implantathülle sowie echter Defekte kann mittels MR-Technik sehr schwierig sein und fordert daher vom Untersucher große Erfahrung^{55,56}. Die MR-Untersuchung findet immer größere Akzeptanz, da sie für die Frauen weder Strahlenexposition noch Kompression der Implantate bedeutet und zudem eine größere diagnostische Sicherheit als die Sonographie bietet⁵⁷. Da Einfältelungen der Implantathülle sowie benachbartes Narbengewebe Implantatdefekte vortäuschen können, ist die MR-Bildgebung auch als Zweituntersuchungsmethode bei nicht eindeutigen Ultraschall- und Mammographiebefunden geeignet⁵⁸.

2.4.1.4 Faktoren für Implantatdefekte

In vielen Studien stammte der Großteil der untersuchten Implantatproben aus der 2. Generation. Je häufiger diese „weichen“ Implantate in der kosmetischen Chirurgie eingesetzt wurden, um so offensichtlicher wurde die mit ihnen verbundene Problematik³⁰. Daher kann der Zusammenhang zwischen Implantationszeit und der Rate an aufgetretenen Rupturen zum einen auf die Konstruktion der Hülle zurückzuführen sein, zum anderen auf die progressive Infiltration von Lipiden in den Elastomerenverband der Hülle, welche eine Alterung dieses Verbandes verursacht¹⁶.

Eine breit angelegte Studie, die an zwischen 1990 und 1996 explantierten Brustimplantaten durchgeführt wurde, untersuchte mögliche Risikofaktoren, welche zu einer Ruptur eines Brustimplantates führen können. Implantatbezogene (Implantationszeit, Implantattyp und Hersteller), patientinnenbezogene (Implantatlokalisation, lokale Symptome und Kontraktur)

sowie äußere Faktoren von 842 Frauen mit insgesamt 1619 Implantaten wurden berücksichtigt⁵⁹. Feng und Mitarbeiter konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zunahme des Implantalters, Implantatpositionierung, Kapselkontraktion (Baker Kontraktion Typ III und IV) sowie lokalen Symptomen und dem Auftreten von Rupturen ermitteln⁵⁹.

Weiterhin bestehen signifikante Unterschiede in der Rate der auftretenden Rupturen bezüglich der Hersteller: McGhan weist in einer Studie die geringsten Ruptur-Raten auf. Interessanterweise hat die Gruppe um Feng keinen Zusammenhang zwischen den systematischen Symptomen der Frauen und Implantatraktur gefunden, vielmehr trat Ruptur sowohl in der symptomatischen als auch in der asymptomatischen Patientinnengruppe auf⁵⁹. Die Autoren führen dieses Ergebnis auf eine genetische Predispositionierung, wie sie von Young et al.⁶⁰ beschrieben wird, zurück. Demnach sei schon ein geringer Gehalt an Silicon ausreichend, um Symptome hervorzurufen⁵⁹.

Auch Peters et al. untersuchten 527 Silicongelimplantate unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Implantatgenerationen¹¹: Nach 14-28 Jahren in situ waren noch 27 von 28 Prothesen der 1. Generation intakt. Dagegen war eine deutlich schlechtere Haltbarkeit der Implantate der 2. Generation in dieser Untersuchungsreihe festgestellt worden. 73% der 216 aus dieser Generation stammenden Implantate waren defekt. Dieses Ergebnis der 2. Implantatgeneration konnte weiterhin auf die entsprechenden Implantathersteller aufgeteilt werden: Die Implantate der Fa. Surgitek wiesen die schlechteste Haltbarkeit auf; nach 14 Jahren waren alle 125 untersuchten Prothesen dieser Firma defekt. Dagegen waren nach 20 Implantationsjahren erst die Hälfte der 42 bzw. der 49 Prothesen der Hersteller Dow Corning und Heyer-Schulte defekt. Von den zugänglichen 46 Implantaten der 3. Generation waren drei Prothesen (7%) der Fa. Surgitek nicht mehr intakt. Somit impliziert auch diese Studie, daß Implantate der 3. Generation langlebiger sind als die der 2. Generation. Jedoch zeigt auch Peters, daß die jeweiligen Implantathersteller gesondert betrachtet werden müssen. In einer Untersuchungsreihe, die Peters et al. 1996 an 352 explantierten Implantaten durchführten, war das Auftreten von Implantatfehlern abhängig von der Generation, und damit vom Herstellungsjahr³⁰. Weiterhin stellten die Autoren fest, daß bei Implantaten der 2. Generation die Implantationszeit im Organismus ebenfalls ein wichtiger Parameter ist: Nach 4 Jahren in situ zeigten die ersten Implantate dieser Generation Defekte („Gelbluten“ oder Ruptur); nach 12 Jahren waren 95% defekt³⁰.

2.4.2 Silikonose - ein neues Krankheitsbild

In vielen Veröffentlichungen wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Bindegewebs-erkrankungen und Siliconimplantaten diskutiert^{6,7,8,9}. Kumagei et al. beschrieben als erste vier Fälle von Sklerodermie (Krankheitsbild mit systematisierten Bindegewebsveränderungen) im Zusammenhang mit Silicongelimplantaten⁶¹. Das beschriebene Krankheitsbild wurde damals als „human adjuvant disease“ bezeichnet, da davon ausgegangen wurde, daß Silicon als Adjuvans (eine die sensibilisierende Wirkung eines Antigens verstärkende Substanz) Autoimmunreaktionen auslösen kann. Der Terminus Silikonose wurde 1994 von Borenstein eingeführt, um die klinischen Symptome von 500 Frauen mit Silicongelimplantaten mittels Fachtermini beschreiben zu können⁹.

Vom Krankheitsbild der Silikonose wird etwa 10 Jahre nach der Implantation von Siliconprothesen berichtet⁹. Allgemeine Symptome wie starke, zunehmende Müdigkeit, Gelenkschmerzen (Arthralgien) und örtlicher oder diffuser Muskelschmerz (Myalgien) werden in der Literatur beschrieben^{9,62,63,64}. Weitere unspezifische Symptome sind Schluckbeschwerden, neurologische Symptome, Hautveränderungen und Atembeschwerden; 25-30% aller Frauen mit Siliconimplantaten berichten von der Kombination dieser Symptome^{62,63,64}. Da der anti-nukleäre (Antikörper gegen Zellkernbestandteile) Antikörpertest (ANA) und die Ermittlung von Rheumafaktoren nur bei 20-50% aller Patientinnen positiv sind, wird die Silikonose als eine atypische Immunerkrankung beschrieben, obwohl die klinische Symptomatik entsprechenden Autoimmunkrankheiten ähnelt⁵⁷.

Den in der Literatur präsentierten Fallstudien fehlt es meist an entsprechenden Vergleichsuntersuchungen einer Kontrollgruppe relevanter Größe; zudem ist die Anzahl der untersuchten Implantatträgerinnen zu gering, um statistisch signifikante Aussagen machen zu können⁶⁵.

Gabriel et al. untersuchte in einer Fall-Kontroll-Studie 749 Implantatträgerinnen⁶⁶: 8 Jahre nach der Implantation traten in der Gruppe der Frauen mit Implantaten nicht häufiger rheumatoide Arthritis und Bindegewebskrankungen auf als in der Kontrollkohorte. Den Autoren zu Folge müssen jedoch, da diese Autoimmunerkrankungen sehr selten sind, 62.000 Implantatträgerinnen über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht werden, um Silicon als Auslöser dieser Erkrankung auszuschließen.

In ihrer ersten Studie zum Auftreten neurologischer Erkrankungen bei Frauen mit Brustimplantaten weisen auch Winther et al. auf die Notwendigkeit einer entsprechenden Vergleichsgruppe zur Evaluation ihrer Ergebnisse hin⁶⁷. Daher untersuchten sie im weiteren das Auftreten neurologischer Erkrankungen bei 1653/1736 Frauen mit/ohne Siliconimplantaten in Dänemark, wobei beide Gruppen die selben privaten Kliniken zwischen 1973 bis 1995 für ihre kosmetischen Operationen aufsuchten⁶⁸. Diese Forschergruppe schließt aus ihren Ergebnissen, daß kein kausaler Zusammenhang zwischen Silicongelimplantaten und neurologischen Erkrankungen erkennbar ist.

2.5 Analytik von Siliconkontaminationen in biologischen Proben

2.5.1 Analytik des Siliciums

Atomspektroskopische Methoden werden am häufigsten zur Bestimmung des Gesamtsiliciumgehaltes in biologischen Proben eingesetzt, jedoch liefern sie keine Information über Art und Struktur der dem Analysenergebnis zugrundeliegenden Silicium- oder Siliconverbindungen.

Das wichtigste dieser Analysenverfahren ist die Atom-Absorptions-Spektrometrie mit elektrothermischer Atomisierung (ET-AAS), auch als Graphitrohrtechnik bekannt. Die Nachweisgrenzen dieser Methode sind 10-100 mal niedriger als die der (Flammen) Atom-Absorptions-Spektrometrie⁶⁹. Ebenfalls ist die Atom-Emissions-Spektrometrie (ICP-AES) mit dem induktiv gekoppelten Plasma als Anregungsquelle eine sensitive analytische Methode in der Spurenanalytik zur Siliciumbestimmung^{70,71}.

Bei der Anwendung der AAS ist die Zugabe eines chemischen Modifizierers notwendig, welcher die Analyten bei den hohen Temperaturen im Graphitrohr zurückhält und zunächst nur die Verflüchtigung der Matrixbestandteile ermöglicht. Diese übliche Verfahrensweise der Abtrennung der Matrix kann jedoch bei der Analyse von Siliconen zu einer Verflüchtigung und somit zu einem Verlust an Siloxanen führen. Des weiteren ist die Einführung eines zusätzlichen Oxidationsschrittes zur Eliminierung organischer Interferenzen bei der Graphitrohr-Technik notwendig⁷². Die ersten Studien zur Bestimmung von Silicium in biologischen Proben mittels dieser spektrometrischen Methoden basieren auf der Bildung und dem Nachweis von Silicium-Molybdat ($\text{SiO}_2 \cdot 12 \text{ MoO}_3$)^{73,74,75}. Große Beachtung in all diesen

Untersuchungen muß in der Eliminierung des in allen biologischen Proben normalerweise in großen Mengen enthaltenen Phosphors gesenkt werden, welcher zu Interferenzen bei spektrophotometrischen Nachweisen von Silicium führt.

Eine Vielzahl von Publikationen handelt von der Bestimmung des Elementes Silicium im Blut und Blutprodukten (Plasma und Serum). Eine Übersicht der in den letzten 10 Jahren ermittelten Siliciumkonzentrationen zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 2.2 Ermittelte, „normale“ Siliciumgehalte im Blut und in Blutprodukten

Autor	Jahr	Medium	Si-Konzentration [ng/mL]
Roberts et al. ⁷⁶	1990	Plasma	140
Marco-Franco et al. ⁷⁷	1991	Serum	10 - 250
Bercowy et al. ⁷⁸	1994	Blut	300 - 5.000
Bercowy et al. ⁷⁸	1994	Plasma	400 - 4.000
D'Haese et al. ⁷⁹	1995	Serum	161

Für Siliciumkonzentrationen im Blut und in Blutprodukten gibt es keine Referenzwerte oder -intervalle wie sie beispielsweise für Cholesterin existieren. Wie die Arbeiten von Marco-Franco et al.⁷⁷ und Bercowy et al.⁷⁸ zeigen, können Siliciumgehalte um mehr als einer Zehnerpotenz im Medium Blut schwanken.

Die in Tabelle 2.2 vorgestellten, zum Teil stark voneinander abweichenden Siliciumkonzentrationen können nach Meinung von Lugowski et al. nicht allein als Ergebnis einer Verbesserung der analytischen Technik mit den Jahren angesehen werden, vielmehr seien sie auf eine fehlerhafte Analytik zurückzuführen oder in den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten in diversen geographischen Regionen zu sehen⁸⁰. Cavic-Vlasak et al. vertreten die Meinung, daß diese Unterschiede in der Siliciumkonzentration auf Kontaminationen der verwendeten Utensilien mit siliciumhaltigen Verbindungen zurückzuführen seien⁸¹.

Einen ganz anderen Aspekt in dieser Diskussion liefert die im Jahre 2000 publizierte Interlaborstudie zur Bestimmung von Silicium in Nahrungsmitteln und biologischen Proben⁸²: Alle teilnehmenden Laboratorien arbeiteten nach der Vorschrift ISO 5725-2. Für Spinatpulver wurde für Silicium ein Fehler von 107%, für unbehandelten Spinat ein Fehler von akzeptierbaren 15% ermittelt. Die Autoren führen diese Unterschiede auf die bei dem Spinatpulver an-

gewandte Probenvorbereitung mittels Säureaufschluß zurück. Wie Klemens und Heumann zeigten, ist dieses Problem gut mit einem internen Standard zu beheben⁸³. Jedoch ist die von ihnen angewandte Methode der Isotopenverdünnungsanalyse mittels ICP-HR-IDMS ein sehr kostenintensives analytisches Verfahren.

2.5.2 Analytik von Siliconen

Smith und Parker klassifizieren die Bestimmung von Siliconen oder auch Siloxanen in biologischen Matrices als Spurenanalytik⁸⁴. Es existiert eine Vielzahl von Literatur, die die Bestimmung von Siliconen im allgemeinen beschreibt, jedoch beschäftigen sich nur wenige Veröffentlichungen mit dem Nachweis von Siliconen und deren Abbauprodukten in biologischen Proben. Mögliche Gründe hierfür können in der Allgegenwärtigkeit der Silicone und in der Instabilität einiger Substanzen (z.B. Abbauprodukte) begründet sein.

Zu den möglichen Kontaminationsquellen bei dem Nachweis von Siliconen zählen unter anderem die Verwendung dieses Materials in Dichtungen und Pumpenölen der Analyseinheit, oder als Gleitmittel in Spritzen. Auch das bei hohen Temperaturen auftretende Säulenbluten chromatographischer Trenneinheiten erschwert unter Umständen die Analytik. Eine weitere große Fehlerquelle ist die Probenahme. Der Einsatz von Materialien, welche Silicium oder Silicon enthalten, sollte vermieden werden. Die Reinigungsanweisung einiger Plastikgegenstände für Arbeiten in Laboren wurde daher beschrieben⁷². Es ist natürlich eine Frage der Anwendbarkeit (Kosten/Nutzen), ob diese Reinigungen durchgeführt werden. Daher ist es sinnvoll festzustellen, ob aus den für die Probenahme und -aufarbeitung verwendeten Utensilien eine Kontamination der Probe mit Silicon, im speziellen mit Siloxanen, erfolgen kann. Aber auch eine Kontaminationsüberwachung des verwendeten Analysensystems vor und nach einer Probeneinbringung ist ratsam. Dies alles beinhaltet die Überprüfung aller verwendeten Standards und Chemikalien für ihren Einsatz, um mögliche Verunreinigungen mit den zu analysierenden Stoffen abzuklären.

Silicone können gut durch ihr charakteristisches IR-Spektrum, welches hohe spezifische Aussagekraft aufgrund der organischen Gruppen am Silicium hat, identifiziert werden. Eine genügende Sensitivität kann durch Extraktion, oder nach vorangegangener Separation mittels Gas- oder Flüssigchromatographie erreicht werden. In der Spurenanalyse wird die Bande der symmetrischen Methyl-Deformationsschwingung $[(\text{CH}_3)_2\text{Si}]$ bei 1262 cm^{-1} zur

Quantifizierung mit den geringsten Interferenzen von der Matrix ausgewählt⁸⁵. 1960 berichteten Horner et al. über den Einsatz der IR-Spektroskopie zur Bestimmung von Siliconen in Nahrungsmitteln sowie in biologischen Proben⁸⁶. Ebenfalls wird die Anwendbarkeit der IR-Technik für den Nachweis von Siliconen in Hirn- und Nierengewebe von Patientinnen, welche an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen waren, berichtet⁸⁷.

¹H NMR-Spektroskopie wird häufig für qualitative und quantitative Analyse von Siliconen verwendet. Seit einiger Zeit findet die ²⁹Si NMR-Technik zunehmend Anwendung. Verglichen mit anderen Analysentechniken ist die NMR-Spektroskopie keine sehr empfindliche Methode für die Spurenanalytik. Dennoch konnten diese beiden Methoden erfolgreich zum Nachweis von Siliconen zum einen im Tierexperiment und zum anderen bei Frauen mit Silicongelimplantaten angewandt werden^{14,88,89}.

Die Diagnose „Silicongelbluten“ erfolgt meist rein visuell durch den entsprechenden Chirurgen beim Öffnen der Gewebekapsel. In diesem Fall erkennt der Mediziner eine viskose Flüssigkeit auf der Implantathülle oder in der Implantattasche. Weiterhin kann Silicon histologisch in zum Implantat benachbarten Geweben^{11,13,90,91} sowie die Wanderung von Silicontropfchen in Lymphknoten beobachtet werden^{42,92}. Auch können Implantatdefekte und der damit möglicherweise verbundene Austritt von Silicongel in den menschlichen Körper diagnostiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Anwendung von teilweise siliconspezifischen Nachweisen, die jedoch hauptsächlich den Status eines Implantates untersuchen können (s. Kap. 2.2.1.3). Jedoch kann mit all diesen Methoden nicht die Zusammensetzung des dabei freigesetzten Silicons bestimmt werden.

Eine Methode sowohl zur molekularen Identifikation und Strukturaufklärung als auch zur quantitativen Spurenanalytik von Siloxanen in biologischen Matrices ist die Gaschromatographie gekoppelt mit der Massenspektrometrie (GC-MS) als sensitiver Detektor^{81,93}. Limitierender Faktor dieser Methode ist in erster Linie die Trenneinheit: Hochmolekulare Polydimethylsiloxane können wegen ihres geringen Dampfdruckes und hohen Siedepunktes nicht gaschromatographisch getrennt werden. Bis vor einiger Zeit galt, daß instabile Substanzen wie Silanole nur unter größerem Aufwand und nach Derivatisierung mittels Gaschromatographie untersucht werden können. Varaprath et al. haben aber gezeigt, daß ein direkter Nachweis verschiedener Silanole sogar noch im Konzentrationsbereich zwischen 100 pg/µL bis 1ng/µL möglich ist⁹³. Die Strukturaufklärung von cyclischen Komponenten mit einer höheren molekularen Masse als D6 bzw. L7 ist nicht möglich, da sich die erhaltenen Elektronenstoßionisations-Fragmentogramme der Komponenten ab dieser Molekülmasse

nicht mehr unterscheiden⁸¹. An dieser Stelle ist dann der kombinierte Einsatz von Elektronenstoßionisation und chemischer Ionisation zur Strukturaufklärung notwendig. Diese Kombination der Ionenerzeugung ist ebenfalls bei der Strukturaufklärung von cyclischen Siloxanen und Silanolen eingesetzt worden⁹³. Diese Identifizierungsprobleme treten allerdings bei der qualitativen Analyse mittels GC-MS in den Hintergrund, da die PDMS-Spezies und deren Abbauprodukte, die Silanole, durch unterschiedliche Retentionszeiten charakterisiert sind. Vor einer quantitativen Analyse müssen daher die optimierten Trennungsbedingungen und damit die charakteristischen Retentionszeiten der entsprechenden Spezies ermittelt werden. Die Anwendbarkeit der GC-MS wurde bereits bei einer Studie zur oralen Aufnahme linearer und cyclischer Siloxane von Fischen gezeigt⁹⁴. Weiterhin war die Akkumulation von cyclischen und linearen Siloxanen in verschiedenen Rattengeweben mit Hilfe dieser Methodik nachweisbar⁹⁵. Im Serum von Patienten mit Prostatakarzinom wurde das zur Behandlung dieser Krankheit eingesetzte Medikament 2,6-cis-Diphenylhexamethylcyclotetrasiloxan und seine durch Abbau gebildeten Silanole mittels GC-MS beobachtet⁹⁶.

Ab 1997 sind in den Arbeiten von Kala et al. die ersten Ansätze für eine Siloxanspeziesanalytik zu finden: Die Gruppe ermittelte Wiederfindungsraten eines käuflichen Polydimethylsiloxangemisches in Mausleberhomogenaten mittels Gaschromatographie mit Atomemissionsdetektor (GC-AED) und GC-MS⁹⁷. Die im weiteren von Lykissa et al. untersuchte Freisetzung von niedermolekularen Siliconen aus intakten Siliconbrustprothesen in ein lipidreiches Medium lieferte die notwendigen qualitativen Hinweise für die Speziesanalytik von Siloxanen in Blut- und Gewebeproben¹².

Den großen Einsatzbereich der Gaschromatographie für den Nachweis von Siloxanen zeigt auch die Arbeit von Schweigkofler und Niessner, welche Siloxane im Klär- und Faulgas mit der Gerätekombination eines Gaschromatographen mit simultaner MS- und AED-Detektion nachweisen konnten⁹⁸.

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) ist ein weiteres chromatographisches Verfahren, mit dessen Hilfe Siloxangemische getrennt werden können: Eine Studie ermittelte Wiederfindungsraten von radioaktiv markiertem D4 aus biologischen Matrices, wobei ein Szintillationszähler (Messung der Radioaktivität) als Detektor eingesetzt wurde^{99,100}. Diese von Varaprath et al. beschriebene HPLC-Anwendung ist jedoch auf Untersuchungen von radioaktiv markierten Siloxanproben limitiert, da der verwendete Detektor die Radioaktivität

des markierten Materials detektierte. Im Jahre 2000 publiziert diese Gruppe die Übertragung des quantitativen Nachweises von D4 in Extrakten biologischer Matrices (Spike-Experimente) auf ein anderes, für die Fragestellung Siliconkontaminationen geeignetes Analyseverfahren, die GC-MS¹⁰¹.

Die Extraktion von Siloxanen aus biologischen Matrices wird bei den oben genannten Analysenverfahren erfolgreich mit Ethylacetat^{97,102} oder THF¹⁰⁰ durchgeführt.

Die GC-MS gilt als eine etablierte Methode zum Nachweis von cyclischen und linearen Siloxanen in biologischen Matrices, auch wenn sie bis heute hauptsächlich auf die Untersuchung von Spike-Experimenten beschränkt geblieben ist. In der Literatur wird lediglich von einer Studie berichtet, in welcher Freiwillige im Durchschnitt 122 µg/L D4 über ein Mundstück innerhalb einer Stunde inhalierten. Mittels GC-MS wurden D4-Plasmakonzentrationen vor und zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Exposition ermittelt¹⁰³.

Für Proben, die nicht nur im Labor zu Test- und Studienzwecken hergestellt wurden, sondern in denen eine möglicherweise aufgetretene Siliconkontamination nachgewiesen werden soll, ist der Einsatz der Gaschromatographie^{12,97,103} zur Auftrennung niedermolekularer Siloxan-gemische geeignet. Die Kombination dieser Trenneinheiten mit einem empfindlichen Detektor, MS oder AED, ist der Schlüssel zur erfolgreichen Analyse von Extrakten mit niedrig konzentrierten Analyten.

Einen anderen analytischen Untersuchungsansatz zum Nachweis von Siliconkontaminationen in Geweben zeigen Lugowski und Co-Autoren¹⁰⁴: Zunächst wurden Kapselgewebe, welche vom Organismus um ein Implantat gebildet werden, über Schwefelsäure getrocknet und anschließend über Nacht mit n-Heptan geschüttelt. Mittels Graphitrohr-AAS erfolgte die Analyse der Extrakte. Für die Quantifizierung verwendeten die Autoren in n-Heptan angesetzte PDMS-Lösungen. Die Kombination einer elementspezifischen Analyse mit einer Probenvorbereitung mit organischem Extraktionsmittel soll den Nachweis von Siliconkontaminationen in diesen Geweben ermöglichen. Dennoch ist auch mit diesem Verfahren keine Aussage über die in den Geweben vorhandenen Siliconspezies möglich. Vielmehr besteht bei dieser Vorgehensweise die Gefahr, anorganisches Silicium ebenfalls zu analysieren, denn es kann nicht ausgeschlossen werden, daß kein anorganisches Material mit in das Graphitrohr der AAS eingebracht wird⁸¹.

2.5.3 Einsatz von Silicium als Indikator für Siliconkontaminationen

Die biologische Bedeutung des Siliciums wurde schon mehr als 60 Jahre diskutiert, wobei sich das Hauptaugenmerk auf die Physiologie und die Pathologie des Silikats richtete. Die Klärung dieser beiden Punkte wird durch die sehr unterschiedlichen Siliciumkonzentrationen in lebenden Geweben erschwert. Zudem ist Silicium als zweithäufigste Element der Erdkruste weit in der Umwelt verbreitet. Carlisle zeigte in Studien zwischen 1970 und 1980, daß Silicium ein essentielles Spurenelement für den normalen Metabolismus höherer Tiere ist^{105,106}. Dies wurde zwar in den letzten Jahren angezweifelt, jedoch bleibt die Beteiligung des Siliciums am Aufbau der Knochen, Knorpel und dem Bindegewebe, sowie die Partizipierung an einigen wichtigen metabolisierenden Prozessen unumstritten¹⁰⁷. Neuste Untersuchungen von Van Dyck et al. lieferten Anzeichen dafür, daß Silicium ein essentielles Element für den Menschen ist¹⁰⁸. Es wird angenommen, daß Silicium in Form der hydratisierten Kieselsäure in Körperflüssigkeiten und als Bestandteil des Glycosaminoglycan-Proteinkomplexes im Bindegewebe vorliegt. Zu den Bindegeweben mit erhöhtem Siliciumgehalt gehören Aorta, Sehnen, Knochen, Haut und Haare. Des weiteren ist es in Hirn, Leber, Nieren, Urin und Schweiß des Menschen nachgewiesen worden^{76,109}. Variationen der Siliciumkonzentration in Geweben und Körperflüssigkeiten wurden als Konsequenz der Ernährung und des Alters beobachtet¹¹⁰.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die Verwendung von Silicium als Indikator für Siliconkontaminationen sehr problematisch ist, da aufgrund der soeben geschilderten Thematik keine allgemein gültigen Siliciumgrundwerte für Körperflüssigkeiten und Gewebe bestimmbar sind.

Die Frage nach Siliconkontaminationen in Geweben und im Blut von Implantatträgerinnen wurde durch Quantifizierung des Siliciumgesamtgehaltes in diesen Humanproben zu beantworten versucht. Silicium wird von einigen Autoren als geeigneter Tracer für Siliconkontaminationen angesehen¹¹¹.

Einige Gruppen evaluierten die Gesamtkonzentration des Siliciums im Blut und in Geweben von Frauen mit Silicongelimplantaten^{71,72,112}. Auch mittels ET-AAS wurden Siliciumkonzentration von Implantatträgerinnen ermittelt¹¹³. Hierzu wurde eine bereits

entwickelte Methode zur Bestimmung von Silicium in Hexan-Extrakten eingesetzt⁹⁰. Im Rahmen einer anderen Untersuchung von Gewebeproben von Frauen mit Siliconprothesen konnten sogar hohe Siliciumgehalte nachgewiesen werden¹¹⁴.

Die Bestimmung des Elementes Silicium in biologischen Proben scheint nicht trivial zu sein. Eine Übersicht über die Literatur verdeutlicht dies (s. Kap 2.5.1, Tab. 2.2). Das Auftreten derartiger Streuungen der Siliciumgehalte im Blut von Personen ohne Implantate macht es schwierig, einen Grundwert für das Element Silicium anzugeben. Die Anforderungen an einen solchen Siliciumgrundwert oder -bereich ist aber eine zwingende Bedingung, um geringe Siliconkontaminationen im Blut der Prothesenträgerinnen mittels Siliciumnachweis diagnostizieren zu können. Selbst wenn die entsprechenden Siliciumkonzentrationen im Blut oder Brustgewebe der Frauen vor ihrer Implantation ermittelt wurden, kann der Faktor Ernährung oder Alter der Frauen die Meßwerte durchaus beeinflussen¹¹⁰, so daß keine klare Aussage möglich wäre.

Eine Übersicht über die im Blut ermittelten Siliciumgehalte sowie entsprechende Vergleichswerte aus den vorgestellten Studien zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 2.3 Ermittelte Siliciumgehalte im Blut von Kontrollprobanden und Implantatträgerinnen

Autor	Si-Konzentration [ng/mL]	
	Kontrollgruppe	Implantatträgerinnen
Semple et al. ¹⁵	103.76	79.29
Peters et al. ⁷²	25.28	39.09
		9.3 - 81.10 ^a
		10.3 - 121.40 ^b
Lugowski et al. ¹⁰⁴		39.16a
		38.50b

^a Implantation mit Silicongelprothesen vor 1986, 2. Implantatgeneration

^b Implantation mit Silicongelprothesen nach 1986, 3. Implantatgeneration

Trotz der angesprochenen Schwierigkeiten ermittelten Peters und Mitarbeiter signifikant niedrigere Mediane ($p = 0.005$) für die Siliciumkonzentrationen im Blut der Kontrollpersonen gegenüber denen der Implantatträgerinnen⁷². Dagegen ist bei Semple et al.¹⁵ der Gehalt an Silicium im Blut von Frauen mit Siliconbrustprothesen sogar kleiner als der einer Vergleichs-

gruppe¹⁵! Die von Lugowski et al. angegebenen Gehalte erinnern stark an die zuvor von seinem Kollegen Peters et al. publizierten Werte¹⁰⁴. Beide ermittelten einen geringfügig höheren Siliciumwert im Blut von Frauen mit Implantaten der 2. Generation gegenüber denen mit Implantaten der 3. Generation. Erklärt werden kann dies durch die hohe Fehlerquote der Implantate der 2. Generation.

Peters vertritt in einem Übersichtsartikel die Meinung, daß Frauen mit Silicongelimplantaten keine grundlegend verschiedenen Gesamtsiliciumgehalte in Plasma und Blut verglichen mit Frauen ohne Implantate haben¹¹⁵. Weiterhin resümiert er stark variierende Siliciumwerte im Blut und Serum von implantierten Frauen, so daß dieser Untersuchungsansatz für das effektive Beobachten von Implantatdefekten eingeschränkt ist¹¹⁵.

Da Silicium auch Bestandteil von Bindegewebe ist, wird derzeit versucht Silicium in organischen Extrakten von Gewebeproben oder im Blut bzw. Plasma zu analysieren^{90,104,116}.

Die Ermittlung von Siliciumgehalten im Brust- und Kapselgewebe läßt in vielen Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Silicongelimplantaten und Siliciumgehalt im untersuchten Brust- und Kapselgewebe erkennen. Eine Übersicht liefert die Tabelle 2.4.

Evans und Mitarbeiter ermittelten Siliciumgehalte im Kapselgewebe von Implantat-trägerinnen, die bis zu fünf mal höher waren als die im Brustgewebe von nicht implantierten Frauen¹¹⁴. Weiterhin wird von diesen Autoren in einer anderen Studie festgestellt, daß die Siliciumgehalte in vom Implantat entfernten Geweben äquivalent zu den Werten aus Geweben nicht implantierter Personen sind¹¹¹. Offenbar bleiben Siliconkontaminationen im Kapselgewebe lokalisiert.

Auch haben Thomsen et al. einen signifikanten Unterschied in den Medianen der Siliciumgehalte in Brustgewebe um intakte, ruptierte und möglicherweise defekte Implantate festgestellt¹¹³. Dagegen können Peters et al. in ihrem Übersichtsartikel keinen Zusammenhang zwischen Siliciumgehalten in Kapselgewebe und Implantationszeit und Implantationsjahr, in Anlehnung an die Implantatgeneration, herstellen¹¹⁵.

Tabelle 2.4 Siliciumgehalte in Brustgeweben von Kontrollprobanden und Implantatträgerinnen

Autor	Probe	Si-Konzentration [µg/g]	
		Kontrollgruppe	Implantatträgerinnen
Evans et al. ¹¹¹	Kapselgewebe		370 - 14000
	Brustgewebe	0.5 - 6.8	
Evans et al. ¹¹⁴	Brustgewebe		290 - 1600 ^c 200 - 760 ^d
Lugowski et al. ¹⁰⁴	Kapselgewebe*	0.235	25047 ^a 13388 ^b
Schnurr et al. ¹¹⁷	Kapselgewebe		33 - 58800 ^c 410 - 45532 ^d
	Brustgewebe	4.0 - 446.0	7 - 2995 ^c 5 - 30333 ^d
Peters et al. ¹¹⁸	Kapselgewebe		37 - 88703 ^c 3235 - 65396 ^e 1762 - 152387 ^d
	Brustgewebe	0.025 - 0.742	
Thomsen et al. ¹¹³	Brustgewebe		6800 ^d 5600 ^f 1400 ^c

* extrahierbarer Siliciumanteil im Gewebe

^a Implantation mit Silicongelprothesen vor 1986

^b Implantation mit Silicongelprothesen nach 1986

^c intakte Siliconimplantate

^d ruptierte Siliconimplantate

^e „Siliconbluten“

^f möglicherweise defekte Siliconimplantate

Die Autoren der meisten Studien postulieren für ihre Untersuchungen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Siliciumkonzentration in den untersuchten Blutproben^{15,72,116,119} und Brustgeweben^{111,114,117} und dem Vorhandensein von Siliconprothesen. Daher ist die Anwendung von Silicium als Indikator für geringe Siliconkontaminationen im Blut und in Geweben als problematisch anzusehen. Daher sollte eine direkte Analyse von Siloxanen, deren Migration aus Silicongelimplantaten bekannt ist, angestrebt werden. Die Durchführung der Siloxanspeziesanalytik kann dann auch mit der Elementbestimmung kombiniert werden.

2.6 Silicone in Organismen

Teilweise ist zuvor auf Auswirkungen eingegangen worden, die Silicone bei Frauen mit Silicongelimplantaten hervorgerufen haben könnten (s. Kap. 2.4.2). Gesichert ist dagegen, daß, Silicon entweder durch „Gelbluten“ oder Ruptur in den Organismus freigesetzt werden kann.

Als erster berichtete Barker über die Migration von Silicon aus einem Implantat¹³. Auch war Silicon in den zum Implantat benachbarten Lymphknoten nachweisbar¹²⁰. Ahn und Shaw berichten von 4 Frauen mit Rupturen, bei denen Silicon mittels Magnetresonanztchnik in Muskeln des Brustkorbes, in der Achsel und im unteren Arm nachgewiesen wurde¹²¹.

Im Auswurf einer Frau, deren Silicongelwadenimplantate Rupturen aufwiesen, konnte mittels Elektronenmikroskopie Silicon nachgewiesen werden³⁷. Ein Zusammenhang zwischen dem Silicon im Auswurf und dem im Gel des Implantates wurde von den Autoren durch vergleichende EDAX-Fingerprint-Analyse beider Proben hergestellt. In 9 anderen Fällen wurde Pneumonitis oder eine akute Lungenverletzung nach direkter Injektion einer Siliconflüssigkeit in Gewebe beschrieben¹²², so daß möglicherweise ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Lungenbeschwerden (Produktion des Auswurfs) und dem defekten Wadenimplantat besteht. 30 Jahre nach der Injektion von Siliconflüssigkeiten zur Brustvergrößerung wurden bei einer Frau Silicongraulome (Einschlüsse von Silicon in Zellen oder Geweben) im Körper diagnostiziert³.

All diese Fallberichte setzen einen Transport von Silicon aus dem Bereich des Implantates in zu ihm benachbarte, aber auch entfernte Organe voraus. Zur Zeit gilt der nachfolgend beschriebene Transportvorgang als der wahrscheinlichste^{123,124}.

Wie oben erläutert, besteht das Implantatgel aus vernetztem Polydimethylsiloxan (10-20%) und einer niedermolekularen Polydimethylsiloxanfraktion, welche in das Netzwerk eingelagert wird und dieses aufquillt. Diese eingelagerte Fraktion (SOL) ist aus dem Gel extrahierbar und kann die Elastomerenhülle schnell passieren¹²³. Daraufhin lagert sich die mobile Fraktion in Tröpfchenform an der Implantatoberfläche an und wird dort von Makrophagen (synovium-ähnliche Zellen) umschlossen¹²³. Die Makrophagen werden vom Kapselgewebe aufgenommen; ihre Mobilität ist aufgrund ihrer fehlenden Membran nicht eingeschränkt¹²⁴. Im weiteren dringen die Makrophagen in die Kollagenschichten der Kapsel ein und aggregieren im weichen Brustgewebe. Auf diese Weise kann eine große Menge

Silicon zwischen dem Implantat und dem Kapselgewebe aufgebaut werden, wobei die Siliconmenge sicherlich von der chemischen Struktur des freigesetzten Silicons aus dem Implantat und von der Transportrate durch die Kapsel abhängig ist. Es gibt zudem Hinweise, daß neben den Makrophagen auch andere Zellen Silicon aufnehmen und dann zu anderen Orten im Körper transportieren können¹²³.

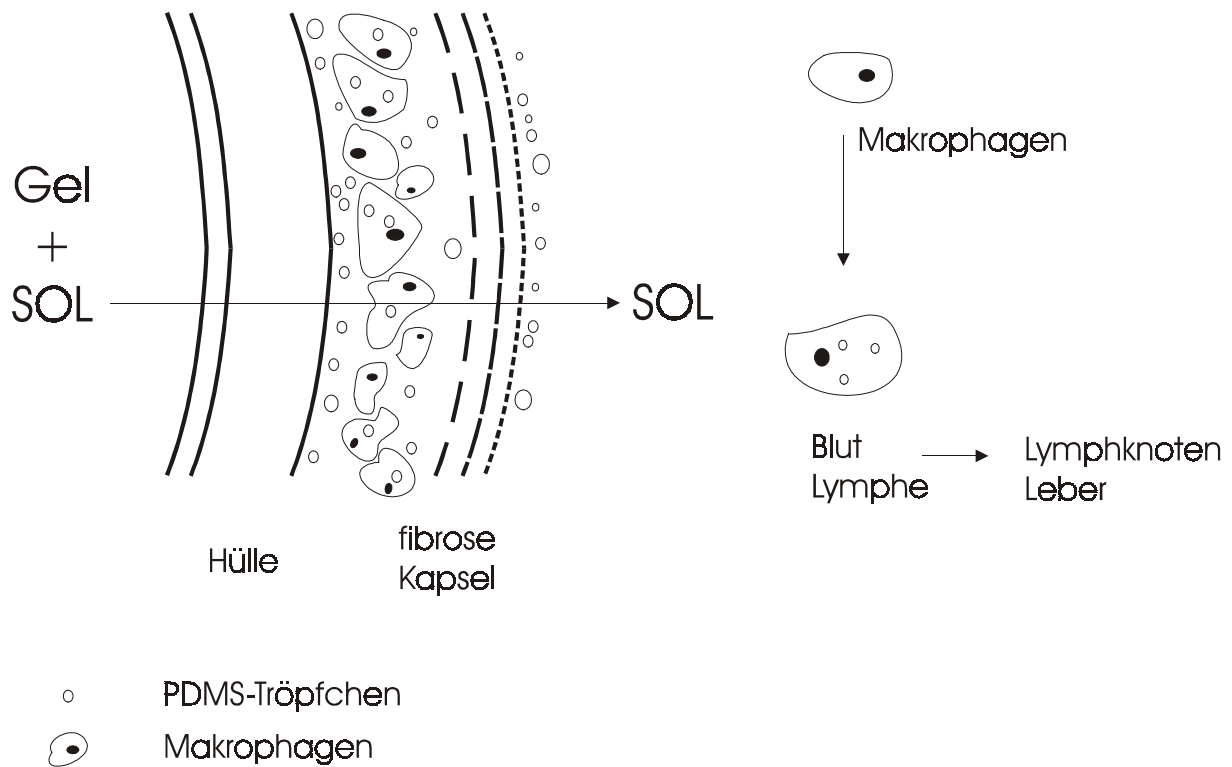


Abbildung 2.7 Schematische Darstellung der Silicontransportvorgänge aus einem Implantat in den Organismus¹²³

Silicon gilt derzeit als stabiles, inertes Material. Grundlage hierfür sind die immer auftretenden Hydrolysereaktionen, welche jedoch reversibel sind, so daß sich das Material selbst regenerieren kann. Jedoch können solche Regenerationsmechanismen an Oberflächen nicht mehr wirken, wenn beispielsweise zu hohe Konzentrationen von Wasser vorhanden sind¹²³. Ebenso ist die physikalische Form des Silicons ein wichtiger Parameter: Je größer die Dispersion des Materials, desto größer ist die Oberfläche, welche dadurch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Reaktionen ausgesetzt ist.

DePalma untersuchte in seiner Diplom-Arbeit die Veränderung der Oberfläche einer zuvor von niedermolekularen Substanzen durch Extraktion gereinigten Siliconelastomerenhülle in einer salzhaltigen Lösung bei höherer Temperatur. Die Oberfläche wurde hydrophiler; die Hydrolyse der Siloxane zu Silanolen lief ab¹²³. Die Veränderung der Oberfläche zu einer silanolhaltigen Struktur würde zu erheblichen Änderungen der physiologischen Aktivität der Implantathülle führen.

Die beschriebenen Hydrolyseuntersuchungen sind die detailliertesten Studien zum Thema Degradation von Siliconimplantaten. Die möglicherweise auftretende Oxidation des Silicons durch Radikale oder Superoxid könnte durch Entzündungsreaktionen auftreten. Garrido und Mitarbeiter wiesen Silicionverbindungen mit mehr als einem Sauerstoff am Silicium nach und zeigen damit, daß diese von DePalma beschriebenen Oxidationen ablaufen können¹²⁵. Des weiteren diskutieren Batich et al. eine mögliche Additionreaktion von Sauerstoff an die Vinylfunktion des Elastomers, welche durch dem nicht aus dem Gel entfernten Katalysator ermöglicht würde¹²³. Aber auch hier fehlen entsprechende Studien sowie eine derartige Beobachtung im Tierexperiment oder direkt beim Menschen.

Neben den Siliconbrustimplantaten wird Silicon auch in der Augenheilkunde während des chirurgischen Eingriffs bei der Behandlung der Retina-Ablösung verwendet. Möglicherweise ist Silicon nicht so inert wie zu Beginn seiner Einführung in die Medizin angenommen wurde, da Patientenberichte Hinweise auf Allergien enthalten: In einer neuen Studie, in welcher die Augen der Patienten mit Siliconöl behandelt wurden, konnten bei 83% der behandelten Personen Siliconantikörper nachgewiesen werden¹²⁶. Jedoch war weiterhin kein Zusammenhang zwischen diesen Befunden und Autoimmunkrankheiten erkennbar. Die Entwicklung einer Hypersensitivierung gegenüber diesem Material wurde als mögliche Ursache für das Auftreten verschiedener Probleme mit Silicongelimplantaten angesehen¹²⁷. In Tierstudien konnte zudem gezeigt werden, daß einige Silicongele als immunologisches Adjuvant agieren können^{128,129}.

In der Literatur werden eine von Vielzahl Tierstudien insbesondere zum Verhalten von niedermolekularen Siliconen in diesen Organismen beschrieben: Implantatdestillate wurden von Kala et al. subkutan in Mäuse injiziert, um deren Akkumulation in diversen Organen zu untersuchen¹⁰². Nach einer einmaligen Injektion von 250 mg Destillat, welches aus den cyclischen Siloxanen D3-D7 bestand, reicherten sich diese Substanzen hauptsächlich in Lymphknoten, Fettgewebe, Eierstöcken und im Uterus an, konnten aber auch im Gehirn, Herz und in den Nieren nachgewiesen werden. Sogar ein Jahr nach der einmaligen Siloxaninjektion

konnten Siloxane in Geweben nachgewiesen werden. Eine sehr kontrovers diskutierte Veröffentlichung von Liebermann et al. versucht eine toxikologische Beurteilung von Cyclosiloxanen⁹⁵. Die Autoren werden wegen der Verwendung von angeblich zu hoher Testkonzentration des Implantatdestillates kritisiert, so daß die aus dieser Tierstudie gewonnenen Ergebnisse stark angezweifelt werden^{130,131,132}. Liebermann und Co-Autoren weisen in ihrer Antwort daraufhin, daß in vielen anderen Studien zur Bestimmung der Toxizität anderer Substanzen mit ähnlichen Konzentrationen gearbeitet wurde¹³³. Weiterhin sollte an dieser Stelle erwähnt werden, daß Cyclosiloxangemische (insbesondere D3-D6) starke Leber- und Lungenschädigungen bei Mäusen hervorrufen können.

Die Beurteilung der genetischen Toxizität von D4 wurde an chinesischen Hamstereizellen in vitro evaluiert. Hierbei konnten keine Hinweise auf ein signifikantes gentoxisches Potential für diese Siloxane gefunden werden¹³⁴.

Im ersten Schritt nach Einbringen der Siliconimplantate in den Organismus werden diese sofort von Plasmaproteinen überzogen¹³⁵. Die Implantation ist immer mit einer Gewebeerletzung kombiniert, so daß Entzündungszellen aktiviert werden und zum Implantat migrieren. Hierzu gehören beispielsweise Monocyten, Makrophagen und Fibroblasten. Die Interaktion dieser Zellen (entzündliche Reaktion) bestimmt die Toleranz des Organismus auf das Implantat. Die aktivierten Entzündungszellen wiederum setzen Zytokine frei, zu denen u.a. die Gruppe der Interleukine gehört. In der Folge führen diese Botenstoffe in der Leber zur Synthese und Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen¹³⁶. Die auf dem Siliconelastomer adsorbierten Plasmaproteine veranlassen Monocyten zur Sekretion von Interleukinen¹³⁷.

Octamethylcyclotetrasiloxan (D4) ist das am häufigsten untersuchte Siloxan. Hierzu trägt sicherlich der Umstand bei, daß es in vielen kosmetischen Anwendungen eingesetzt wird. Sun et al. demonstrierten, daß D4 Denaturierung und Konformationsveränderungen der Proteine Fibronezin und Fibrinogen, welche im Humanplasma und in Geweben vorliegen können und die wichtigsten Proteine im Frühstadium der Wundheilung sind, induzieren kann¹³⁸. Dies erlaubt den Gedankengang, daß sich D4 möglicherweise wie ein Antigen im Organismus verhalten kann, welches das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern stimuliert. Dies könnte dann wiederum zu einer Autoimmunkrankheit führen.

In einer Studie atmeten Menschen über eine Atemmaske D4 ein. Nach der Exposition wurde ihr Blut auf D4 analysiert. Binnen 24 Stunden konnte die Gruppe um Utell im Plasma dieser Freiwilligen kein D4 mehr nachweisen¹³⁹. Wie Varaprath et al. zeigten, wird D4 im tierischen

Organismus metabolisiert⁹⁹. Eine, beide oben genannten Studien vereinigende, aktuelle Studie ermittelte das pharmakokinetische Verhalten von inhaliertem D4 in einem Rattenmodell: Andersen et al. zufolge kann freies D4 schnell wieder ausgeatmet werden, wobei eine viel langsamere Wiederverteilung von D4 aus dem Fettgewebe und anderen Fettspeichern im Organismus erfolgte¹⁴⁰.

Untersuchungen, die die Migration und Akkumulation von den als mobil eingestuften niedermolekularen Siloxanen in biologischen Proben von Siliconbrustprothesenträgerinnen evaluieren, liegen zur Zeit nicht vor. Entweder wurde aus Implantaten ausgetretenes Silicon visuell oder histologisch von Medizinern diagnostiziert, oder aber elementspezifische Untersuchungsmethoden wie AAS oder ICP-AES kamen hauptsächlich zur Gesamtsiliciumgehaltsbestimmung in Blut- und Gewebeproben zum Einsatz.

3 Spezieller Teil

3.1 Analytik

3.1.1 Probenauswahl, Lagerung und Probenvorbereitung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Verhalten von Siliconimplantaten sowohl im menschlichen Organismus, als auch im Tierexperiment untersucht werden. Hierzu gehören neben dem Nachweis niedermolekularer cyclischer Siloxane vor allem D3-D6 in verschiedenen Körperkompartimenten- auch Untersuchungen von explantierten Implantathüllen und -gelen, welche über viele Jahre bis hin zu Jahrzehnten im Körper der Frauen implantiert waren. Diese Siloxane gelten als mobil und in Geweben akkumulierbar. Im Rahmen einer zwölfmonatigen Tierstudie konnten unter bekannten Ausgangsbedingungen gezielte Erkenntnisse in Bezug auf Veränderungen der Siloxankonzentrationen in Modellimplantaten gewonnen werden.

3.1.1.1 Plasma und Vollblutproben von Implantatträgerinnen sowie einer Kontrollgruppe

Neben den Blutproben exponierter Frauen, die sich Silicongelimplantate aufgrund einer Brustrekonstruktion nach einem Mamakarzinom oder zur Brustvergrößerung einsetzen ließen, wurde auch eine Kontrollgruppe ohne Implantate, bestehend aus Frauen und Männern, auf Siloxankontaminationen untersucht.

Die Patientinnenproben wurden durch PD Dr. rer. nat. B. Pfeleiderer (Institut für Radiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster) zur Verfügung gestellt. Die Separation des Plasmas erfolgte vor Ort durch Zentrifugation des Vollblutes bei 2000g. Das Alter der Patientinnen war mit den Eckwerten von 38 und 73 Jahren gegenüber dem der Kontrollgruppe erhöht. Die Siliconbrustprothesen sind/waren zwischen 5 und 30 Jahre, im Mittel 14 Jahre, implantiert.

Die insgesamt 14 Patientinnenproben setzten sich aus 10 Plasma- und 4 Vollblutproben zusammen. Diese beiden Probengruppen konnten weiterhin untergliedert werden: 6 der 10 Plasmaproben stammten von Frauen, die ihre Implantate Jahre vor Teilnahme an dieser Studie chirurgisch entfernen ließen. Im Mittel waren 4.1 Jahre nach der Explantation vergangen.

Tabelle 3.1 Charakteristika der Patientinnen mit explantierten Silicongelimplantaten (Plasmaproben)

Patientin	Implantationszeit [Jahre]	Explantation vor [Jahren]	Diagnose
A	5	5	Ruptur (ri) Gelbluten (li)
B	6	2	Ruptur (bi)
C	13	5	Gelbluten (bi)
D	15	4	intakt (ka)
E	20	5	Ruptur (ri) intakt (li)
F	24	4	intakt (bi)

bi beide Implantate
ri rechtes Implantat
ka keine Angabe
li linkes Implantat

Bei den übrigen vier Probandinnen waren die Silicongelprothesen zum Zeitpunkt der Blutabnahme im Körper implantiert (s. Tab. 3.2); sie ließen diese zu einem späteren Zeitpunkt entfernen.

Tabelle 3.2 Charakteristika der Patientinnen mit Silicongelimplantaten in situ (Plasmaproben)

Patientin	Implantationszeit [Jahre]	Diagnose
G	8	intakt (ka)
H	10	intakt (bi)
I	10	intakt (bi)
K	30	intakt (bi)

bi beide Implantate
ka keine Angabe

Da alle teilnehmenden Frauen, die zum Zeitpunkt der Probenahme noch Implantate im Körper trugen, nach der Blutabnahme eine Entfernung ihrer Brustprothesen durchführen ließen, lag für die gesamte Untersuchungsgruppe der postoperative Befund der explantierten Implantate vor.

In der Gruppe der Vollblutproben war nur eine Teilnehmerin (Patientin L), welche ihre als defekt diagnostizierten Brustprothesen 4 Jahre vor Studienbeginn entfernen ließ. Die Charakteristika der 3 anderen Patientinnen können Tabelle 3.3 entnommen werden.

Tabelle 3.3 Charakteristika der Patientinnen mit Silicongelimplantaten in situ (Vollblutproben)

Probandin	Implantationszeit [Jahre]	Diagnose
M	12	Ruptur (ri) intakt (li)
N	13	intakt (bi)
O	13	Ruptur (ri) intakt (li)

bi beide Implantate
ri rechtes Implantat
li linkes Implantat

Die Proben der Kontrollgruppe setzten sich aus 6 Plasma- und 2 Vollblutproben zusammen, welche von Personen im Alter von 24-38 Jahren stammten. Die Proben wurden im Universitätsklinikum der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Institut für Radiologie, und im Universitätsklinikum der Universität Essen, Institut für Arbeitsmedizin und Hygiene, abgenommen.

Die 10 Plasmaproben der Implantatträgerinnengruppe wurden für circa 9 Monate, die Vollblutproben für etwa 3 Monate ebenfalls bei 3°C im Dunklen gelagert. Die Lagerungsbedingungen der Kontrollgruppenproben waren dieselben wie die der Patientinnen.

3.1.1.2 Brustgewebeproben von Implantatträgerinnen

Bei drei betroffenen Frauen war nach Implantatentfernung ihr Kapsel- und Brustgewebe für eine Untersuchung verfügbar. Bei der Probe der Patientin P handelte es sich lediglich um Fettgewebe, welches in der Umgebung des Implantates lokalisiert war. Die Chirurgen diagnostizierten „Siliconbluten“, jedoch lag keine Ruptur der Implantathülle vor. Die Proben der zweiten Probandin Q waren durch eine Obduktion zugänglich geworden, wobei in diesem Fall neben Kapselgewebe auch benachbartes Fett- und Muskelgewebe auf Siloxane untersucht werden konnte. Für diese Patientin wurden intakte Implantate diagnostiziert. Die Implantathülle der Patientin AY war in das Implantatgel kollabiert, allerdings war kein Gel in

der Kapsel erkennbar. Die Prothesenhülle wies auch bei Druckanwendung keine erkennbaren Defekte auf.

Tabelle 3.4 Implantatcharakteristika zu den untersuchten Humangewebeproben

Patientin	Implantat-hersteller	Implanta-tionszeit [Jahre]	Implantat-generation	Diagnose	
				Bluten	Ruptur
P	Dow Corning	16	2	nein	nein
Q	Mentor	8	2	ja	nein
AY	Mentor	7	3	nein	nein

Die Gewebeproben der Frauen P und Q waren in Formalin konserviert und wurden unter Lichtausschluß bei 3°C circa 6 Monate gelagert. Über die exakte Zeitspanne zwischen Explantation und Untersuchung dieser Proben und deren Lagerung vor der Zustellung können hier keine Aussagen gemacht werden.

Die Kapsel mit dem enthaltenen Implantat der Probandin AY wurde im Mai 2001 im Universitätsklinikum Münster explantiert und anschließend bei -20°C tiefgefroren. Der Transport ins Institut für Umweltanalytik erfolgte in Kühlguttransportbehältern aus Styropor, wobei die Probe zusätzlich mit Eis gekühlt wurde. Die Probe wurde etwa 1 Monat bei -20°C unter Lichtausschluss aufbewahrt. Die einzelnen Proben wurden direkt vor der Untersuchung aus der Kapsel bzw. dem Implantat gewonnen.

Die Gewebeproben (0.3-0.4 g) wurden in 10 mL Kunststoffgefäße eingewogen und mit einem IKA® Dispergierwerkzeug S8N-5G (Staufen, Germany) homogenisiert und mit 1 mL Hexan durch den Vortex Genius II (Scientific Industries) auf höchster Stufe 5 Minuten gemischt. Die Extrakte wurden anschließend mit einer Zentrifuge des Typs Sigma 302 (Laboratory Centrifuges GmbH, Osterode, Germany) bei 10,000 rpm 20 Minuten zentrifugiert.

3.1.1.3 Hüll- und Gelproben explantierter Implantate

Im Dezember 1997 rief Frau PD Dr. Pfeleiderer in einem Mitgliederrundschreiben der Selbsthilfegruppe „Silicongeschädigter Frauen“ zur Verfügungstellung explantierter Siliconimplantate auf. In den Jahren 1997 bis 1999 wurden in der Folge insgesamt 48 Implantate unterschiedlicher Hersteller der 1. bis 3. Implantatgeneration von 34 Frauen aus der Deutschland und Schweiz für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt. Frau Dipl. Chem. A. Birkefeld, wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Prof. Dr. H. Eckert (Institut für Physikalische Chemie, Westfälische-Wilhelms-Universität Münster), präparierte aus den Implantaten 47 Hüll- und 35 Gelproben, indem sie die Gele von den Hüllen trennte und die Hüllen an ihrer Innenseite mit Chloroform abtupfte, so daß kein Rückstand des Füllmaterials an der Hüllinnenseite haftete. Die viskosen bis zähen Gele wurden in Schnappdeckelgläschen, die Hüllen, welche dünn- bis dickwandig oder texturiert waren, mit Kunststoffolie umwickelt, aufbewahrt.

Die Implantate waren zwischen einem und 31 Jahren implantiert, so daß alle Implantatgenerationen in dieser Studie vertreten waren. Der Anteil der 1. Generation, zu der Brustprothesen bis 1972 gezählt werden, ist erwartungsgemäß sehr gering, wogegen aus den beiden anderen Generationen eine vergleichbare Probenanzahl vorlag.

Tabelle 3.5 Verteilung der untersuchten Implantatmaterialien auf Implantatgenerationen

	Häufigkeit	Prozent [%]
1. Generation	4	8.3
2. Generation	19	39.6
3. Generation	25	52.1

In dieser Studie war Silicongel das verbreitetste Füllmaterial, wobei folgende Materialverteilung für die untersuchten 35 Implantate festgestellt wurde:

Tabelle 3.6 Implantatfüllmaterialien in den untersuchten Implantaten

Füllmaterial	Häufigkeit	Prozent [%]
Silicongel	29	82.8
Kochsalz	3	8.6
fehlende Information	3	8.6

GC-MS-Untersuchungen einiger dieser Füllmaterialien waren nicht möglich, da beispielsweise ein Silicongel teilweise mit schwarzen Partikeln durchzogen war und somit keine repräsentative Probe genommen werden konnte. Bei den untersuchten Doppellumenhüllen wurden aufgrund des zweischichtigen Hüllenaufbaus mehrere Hüllproben untersucht. Hieraus resultiert eine unterschiedliche Anzahl an Prothesenhüll- und entsprechenden Füllmaterialuntersuchungen.

Die etwa zweimonatige Lagerung dieser Proben erfolgte ebenfalls unter Lichtausschluß bei 3°C.

Zur Untersuchung wurden die Hüll- oder Gelproben (0.05-0.07 mg) in 10 mL Kunststoffgefäße eingewogen. Dabei wurde die kleingeschnittene Hülle mit 1 mL Hexan, das Gel mit 5 mL Hexan mittels Vortexmischen (Vortex Genius II) 5 Minuten extrahiert. Die erhaltenen Extrakte wurden in GC-Vials überführt und vermessen.

3.1.1.4 Implantathüllproben einer Tierstudie

Das Verhalten zweier Brustimplantatfüllmaterialien (Silicongel und kohäsives Silicon) sowie entsprechender Hüllmaterialien wurde in einer Rattenstudie untersucht. Zusätzlich sollte noch die Fragestellung nach der Beeinflussung der Implantate durch Bestrahlung, welche sehr häufig bei Frauen mit Mamakarzinom Teil der Therapie ist, geklärt werden. Unter Leitung von Frau PD Dr. Pfeleiderer wurde die Tierstudie im Universitätsklinikum der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster durchgeführt (Herstellung der Modellimplantate, Implantation, Tierhaltung, Töten der Tiere und Obduktion). In der Pathologie des Klinikums präparierten die Pathologen Frau Dr. med. Elke Eltze und Herr Dr. med. Olaf Bettendorf aus den explantierten Modellimplantaten die Hüllen und schweißten diese anschließend in Kunststoff

ein. Die Proben wurden dann bis zur Abholung bei -35°C aufbewahrt. Der Transport an die Universität Essen erfolgte in Kühlguttransportbehältern aus Styropor, wobei zwischen die Proben zusätzlich Eis gestreut wurde. Die Proben wurden bis zu ihrer Analyse bei -20°C unter Lichtausschluß gelagert.

3.1.2 Methodenentwicklung zur Bestimmung von Siloxanen in biologischen Matrices

Bis jetzt wurden Silconspezies in Proben von Implantatträgerinnen nicht direkt nachgewiesen, stattdessen wurde das Element Silicium als Indikator für Siliconkontaminationen im Körper verwandt. Alle wissenschaftlichen Untersuchungen konzentrierten sich offenbar auf die Gesamtgehaltsbestimmung von Silicium im Plasma oder Vollblut, sowie in Kapsel- und Brustgeweben von Frauen, die Brustprothesen implantiert bekamen. In den meisten Studien ist eine Erhöhung der Siliciumgehalte nicht in Blut, aber in Geweben der Implantatträgerinnen feststellbar (s. Kap. 2.5.3).

Daher wurde zunächst eine Probenvorbereitung für den Nachweis von cyclischen Siloxanen aus Plasma und Vollblut entwickelt, welche dann auf andere biologischen Matrices übertragen wurde.

3.1.2.1 Wahl der analytischen Methode und qualitätssichernde Maßnahmen

Zur Auftrennung eines nieder- bis mittelmolekularen Siloxangemisches kann ein Gaschromatograph verwendet werden, bei welchem wiederum der Einsatz zweier verschiedener Detektoren möglich ist. Geeignet sind hierfür zum einen der Atomemissionsdetektor (AED), mit dem Siliciumverbindungen durch Registrierung der Emissionslinie des Siliciums nachgewiesen werden; zum anderen ein Massenspektrometer (MS), welches bei Einsatz des SIM-Modus (Selected Ion Monitoring) ausgewählte Massenfragmente empfindlich registriert.

Vielfach wird in der Literatur über die hervorragende Einsatzmöglichkeit der GC-MS zum Nachweis von Siloxanen in Umweltproben oder in biologischen Matrices berichtet. Die Quantifizierung der Siloxane gilt ebenfalls als etabliert (s. Kap. 2.5.2). Daher wurde auch in dieser Arbeit GC-MS als Analysenmethode ausgewählt.

Durch vergleichende Messungen eines GC-MS mit einem GC-AED evaluieren lediglich die Ungenauigkeit des Detektors, da die Probenvorbereitung in beiden Fällen auf die Trennmethode Gaschromatographie abgestimmt werden muß und so mit dem gleichen Fehler behaftet ist. Bei der Operation eines Massenspektrometers im SIM-Modus werden charakteristische Fragmente einer Substanz in einem Zeitintervall um ihre Retentionszeit registriert. Dieses Vorgehen birgt gewisse Unsicherheiten, da kein Massenfragmentogramm für die Substanz aufgezeichnet wird. Durch paralleles Betreiben eines MS und eines AEDs können diese Unsicherheiten ausgeräumt werden, denn beide Detektoren sollten zur selben Retentionszeit Signale aufzeichnen. Diese Absicherung wird bei D5 und D6 durch die Registrierung zweier Ionen für jede Spezies im SIM-Modus erreicht. Jedoch liefern zusätzliche Untersuchungen zur Ermittlung von Siliciumgesamtgehalten weitere wichtige Informationen. Dies ermöglicht dann die Gegenüberstellung von Siloxan- und Siliciumgehalt und damit die Unterscheidung von organischem und anorganischem Silicium (s. Kap. 2.5.2).

Ein kontaminationsfreies Meßsystem wurde durch Wiederholen der Konditionierung einer neuen gaschromatographischen Trennsäule nach Herstellerangaben erreicht, wobei nach der jeweiligen Konditionierung Blindwertbestimmungen mit und ohne n-Hexan-Injektion durchgeführt wurden. Für die bearbeitete Fragestellung mußte die Konditionierung wiederholt werden, da nach der ersten Durchführung zwar kaum noch Siloxane bei hohen Temperaturen von der Chromatographiesäule eluierten (sog. Säulenbluten), aber bei kleinen Retentionszeiten, d.h. kleinen Temperaturen, immer noch diskrete Signalanstiege beobachtet werden konnten.

Zudem wurden Hochtemperatursepten mit geringem „Bluten“ verwendet. Die neuen, deaktivierten Liner (Glasröhrchen im Inneren des Injektors) mußten vor ihrem Einsatz mit Hexan gespült werden, damit überflüssiges Deaktivierungsmittel, basierend auf einem Silangrundgerüst, nicht auf die Chromatographiesäule gespült wurde.

Zur Vermeidung von Kontaminationsverschleppungen von Standards in Proben oder von Probe zu Probe wurde die Injektionsspritze vor der ersten Injektion eines jeden Tages sowie nach jeder Injektion 20 mal mit Hexan gespült. Nach jeder Probemessung wurde der Blindwert des Analysensystems durch Injektion von frischem n-Hexan überprüft. Dies wird auch von anderen Arbeitsgruppen aus Gründen der Qualitätssicherung durchgeführt^{12,102,139}. Des weiteren verstehen sich die getrennte Lagerung von Proben und Standards von selbst, ebenso die räumlich getrennte Probenvorbereitung, Ansetzung von Verdünnungsreihen und Vermessung der Extrakte.

3.1.2.2 Identifizierung von cyclischen Siloxanen

Zur empfindlichen Detektion und Quantifizierung der Siloxane muß das Massenspektrometer im SIM-Modus betrieben werden. Zur Erstellung dieses Meßmodus werden nach der Elution der Siloxane von der gaschromatographischen Säule deren Massenfragmentogramme registriert. Hierdurch und durch ihre Retentionszeit sind die Spezies identifiziert. Das charakteristische Massenfragmentogramm von D6, erzeugt durch Elektronenstoßionisation (EI), zeigt Abbildung 3.1:

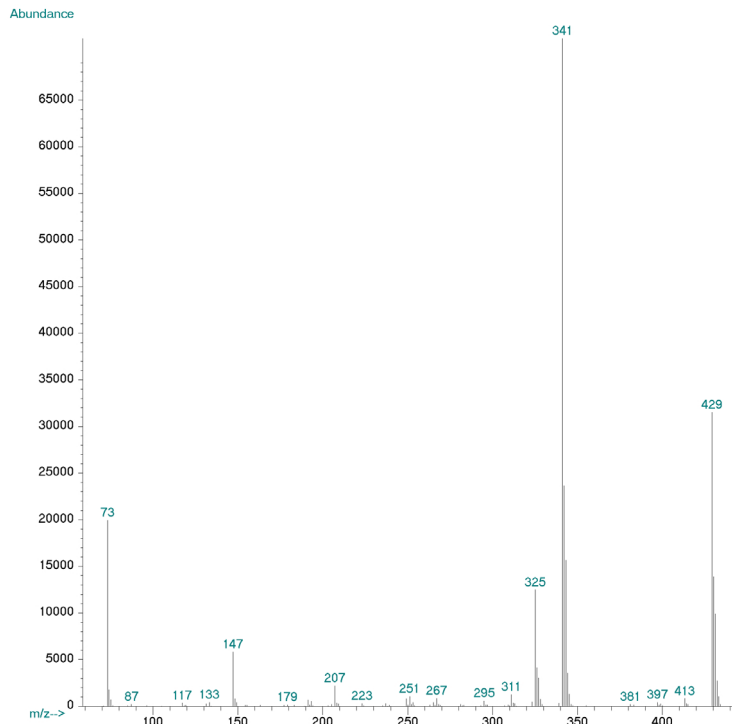


Abbildung 3.1 Massenfragmentogramm von D6

Die Fragmente 429, 341 und 325 sind die aussagekräftigsten für D6 (s. Abb. 3.1). Die niedermolekularen Siloxane verlieren durch den Beschuß mit Elektronen zunächst eine Methylgruppe und erzeugen so Fragmente der Molekularmasse minus 15 (M-15). Die Retentionszeit von D6 beträgt, bei dem verwendeten Heizprogramm des Gaschromatographen, 11.5 min. Im SIM-Modus erfolgt die Registrierung der für D6 typischen Masse/Ladungsverhältnisse m/z 429 und m/z 341 ab 0.8 min vor der Retentionszeit der Spezies bis zum Ende der Messung. Die Vorgehensweise ist für die anderen Siloxane identisch, wobei das Meßintervall etwa ± 1 min um die Retentionszeit der Spezies gewählt wurde. Standards, Extrakte der Spikeversuche und Realproben werden im SIM-Modus gemessen, wobei für D3-D6 m/z 207, 281, 355, 429 und 281 für den internen Standard Quantifizierungsfragmente (s. Tab. 3.7, S. 54) sind. Ein Chromatogramm des Multisiloxanstandards zeigt folgende Abbildung:

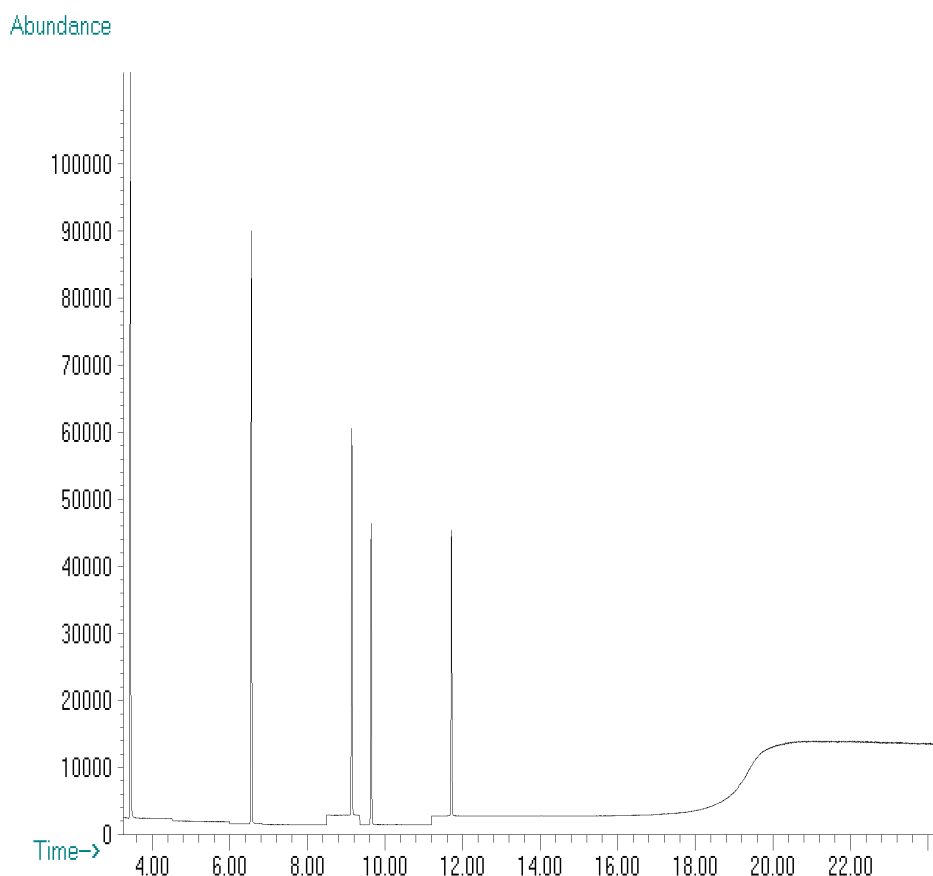


Abbildung 3.2 Chromatogramm des Multisiloxanstandards (SIM-Modus): Hexamethylcyclotrisiloxan (D3 [3.5 min]), Octamethylcyclotetrasiloxan (D4 [6.5 min]), Decamethylcyclopentasiloxan (D5 [9.2 min]), interner Standard Tetrakis(trimethylsiloxy)silan (M4Q [9.7 min]) Dodecamethylcyclohexasiloxan (D6 [11.7 min])

In diesem Zusammenhang sei auf die im Chromatogramm (Abb. 3.2) erkennbaren Besonderheiten, die „Schaltstufen“ bei kleinen Retentionszeiten und das Säulenbluten bei höheren Retentionszeiten, eingegangen: Im Retentionszeitintervall zwischen 3-12 min sind Schaltstufen erkennbar, besonders bei 8.5 und 9.5 min. Das Massenspektrometer wird im SIM-Modus betrieben, d.h. in definierten Retentionszeitintervallen werden, wie oben beschrieben ausgewählte Massenfragmente registriert (vgl. Tab. 3.7, S. 54). Der Blindwert dieser Fragmente ist unterschiedlich hoch. Beim Umschalten des registrierten Fragments von D4 auf das von D5 wird dieser unterschiedliche Blindwert in Form der Schaltstufen sichtbar.

Das für die Anwendung von Polydimethylsiloxan als stationäre Phase in der Gaschromatographie typische Säulenbluten ist bei höheren Temperaturen erkennbar: Ab einer Retentionszeit von 19 min (hohe Ofentemperatur) steigt die Grundlinie an, hochmolekulare Siloxanverbindungen werden aus der stationären Phase der Chromatographiesäule freigesetzt. Hierbei wird jedoch kein diskretes Signal sondern der Anstieg der Grundlinie registriert. Eine Fehlinterpretation von nicht im Extrakt vorhandenen Siloxanen ist somit auszuschließen.

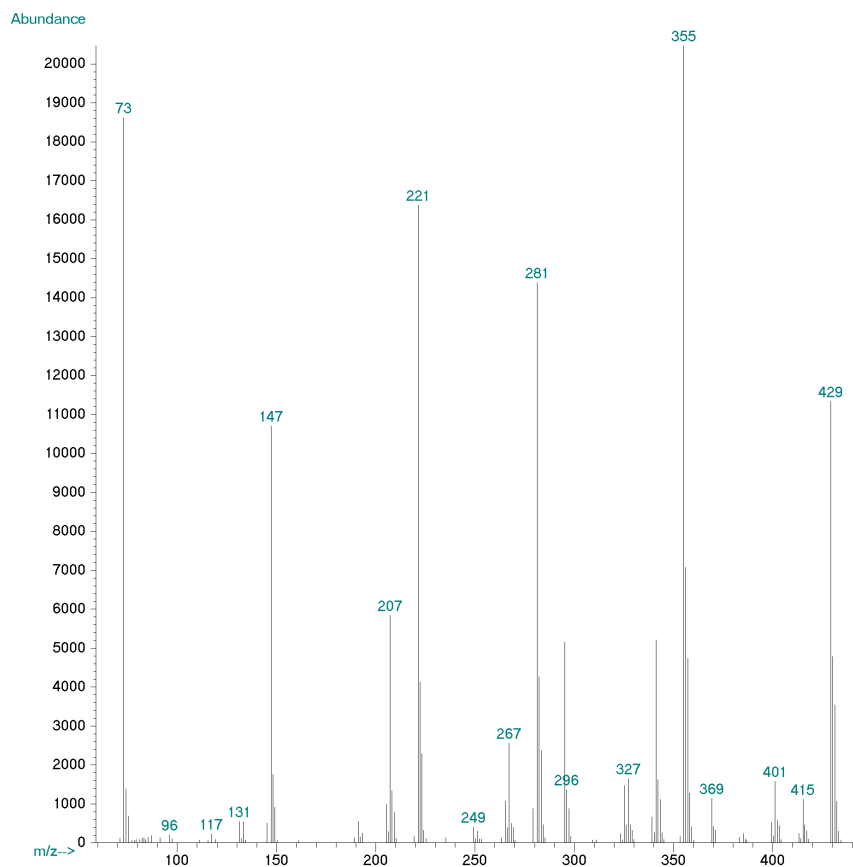


Abbildung 3.3 Fragmentogramm eines unbekannten Siloxans

In einigen Proben konnten auch höhermolekulare Siloxane detektiert werden. Fragmentogramme der unbekannten Substanzen können zwar aufgenommen und den entsprechenden Peaks zugeordnet werden, allerdings sind sie bei höhermolekularen Siloxanen bis zu m/z 450 nicht charakteristisch. Es werden Fragmente detektiert, die auch von D3-D6 bekannt sind. Die Abbildung 3.3 eines nicht identifizierbaren Siloxans mit einer Retentionszeit von 18 min verdeutlicht diese Problematik.

Die für die Quantifizierung der Siloxane D4-D6 verwendeten Masse/Ladungs-Verhältnisse (m/z 281, 355, 341) dominieren dieses Fragmentogramm durch ihre hohen Intensitäten. Andere unbekannte Siloxane mit hohen Retentionszeiten liefern ähnliche Fragmentogramme. Die für die niedermolekularen cyclischen Siloxane typische M-15-Masse kann in dem Massenspektrum nicht erkannt werden, da mit dem eingesetzten Massenspektrometer sinnvoll Masse/Ladungs-Verhältnisses bis 450 m/z registriert werden können. Das erwartete Molekulargewicht der unbekannten Substanzen ist größer als dieser Wert, so daß das charakteristische M-15-Fragment mit einem Quadrupolmassenspektrometer nicht aufgezeichnet werden konnte.

Zum anderen sind keine Reinsubstanzen höherer Homologe von D6 erhältlich. Damit entfällt die Möglichkeit der Identifizierung der unbekannten Substanzen über deren Retentionszeiten.

3.1.2.3 Wahl des Extraktionsmittels

In der Literatur wird der erfolgreiche Einsatz von Ethylacetat und THF für die Extraktion von Siloxanen aus biologischen Matrices beschrieben (s. Kap. 2.5.2). In den Chromatogrammen dieser Extraktionsmittel konnten zu den Retentionszeiten der zu untersuchenden cyclischen Siloxane Erhöhungen der Grundlinie beobachtet werden. Eine selbst verursachte Kontamination der Lösungsmittel kann ausgeschlossen werden, da die Proben aus neu gelieferten, originalverpackten Abfüllungen unterschiedlicher Lieferfirmen stammten. Demzufolge können die zu analysierenden Siloxane in Spuren in den organischen Solventien enthalten sein oder durch Spuren von Wasser dieser Lösungsmitteln aus der stationären Phase

der Säule generiert worden sein. Die beiden genannten Lösungsmittel sind außerdem keine typischen Vertreter in der Gaschromatographie, da sie hygroskopisch sind und ihr Einsatz die Entfernung von Wasser aus den Extrakten vor und nach der Probenvorbereitung notwendig macht.

Sowohl Ethylacetat als auch THF sind organische Solventien, die einen unpolaren sowie einen polaren Molekülbereich aufweisen. Dabei nimmt der polare Molekülbereich Wasser oder Silanole, der unpolare Bereich dagegen Siloxane auf. Ist die gleichzeitige Extraktion von Siloxanen und Siloxanabbauprodukten, den Silanolen, angestrebt, sind die oben genannten organischen Agenzien sicherlich Mittel der Wahl. Doch bleibt bei der Anwendung der Gaschromatographie das Problem der Wasserentfernung bestehen. Im vorliegenden Fall sollten Siloxane in biologischen Matrices untersucht werden.

Bei den zu untersuchenden cyclischen Siloxanen handelt es sich um unpolare Substanzen, die sich gut in einem unpolaren Extraktionsmittel wie n-Hexan lösen sollten, welches ein häufig in der Gaschromatographie verwendetes Lösungsmittel ist und aufgrund seines großen Anwendungsbereiches in unterschiedlich guten Qualitäten angeboten wird. Das unpolare Hexan sollte die niedermolekularen, cyclischen Siloxane gut aus den zu studierenden biologischen Matrices extrahieren, wenn, wie im Fall des Blutes, eine hinreichende Durchmischung der hydrophoben und hydrophilen bzw. der hydrophilen und hydrophilen Phase bei der Untersuchung von Fettgeweben sichergestellt sein würde. Blindwertmessungen des n-Hexans der Reinheit SupraSolv[®] lieferten keine Signale bei den Retentionszeiten der Siloxane.

Diesen Überlegungen und Ergebnissen zur Folge wurde n-Hexan als Extraktionsmittel für die Spike-Experimente zur Bestimmung der Siloxanwiederfindungsraten verwendet; diese sollten gleichzeitig seine Einsatzmöglichkeit verifizieren.

Ein weiterer Vorteil von Hexan liegt im entfallenden Trocknungsschritt des Extraktes, da Hexan nicht mischbar mit Wasser ist. Denn von Vararprath et al. beschrieben, reichen schon Spuren von Wasser in den Extrakten aus, um auf der chromatographischen Säule, welche aus hochvernetzten Polydimethylsiloxanen (PDMS) aufgebaut ist, niedermolekulare Siloxane zu generieren¹⁰¹. Dieser Umstand könnte die Siloxanblindwerte der oben erwähnten Lösungsmittel Ethylacetat und THF erklären, da diese vor der Injektion nicht getrocknet und unter Inertgas gelagert wurden. Beim Trocknen von Extrakten muß weiterhin bedacht werden, daß adsorptive Effekte wiederum zu einem Analytverlust führen könnten. Ebenfalls sollte, wie

schon beschrieben, das Extraktvolumen möglichst klein gehalten werden: Die Trocknung von 1 mL Extrakt ist nicht nur rein technisch schwierig zu bewerkstelligen, sondern auch mit einem weiteren Pipetier- und Umfüllschritt verbunden, was zu einer Verringerung des Extraktvolumens und zum Analytverlust führt. All diese potentiellen Verlustmöglichkeiten werden durch Hexan ausgeschaltet.

Smith diskutiert das Auftreten möglicher Blindwerte durch den Einsatz von Siliconölen in den Drehschieber- und Öldiffusionspumpen⁸⁴. Diese Kontaminationen konnten in dieser Studie weder mit, noch ohne Hexan-Injektion in den Chromatogrammen erkannt werden. Verunreinigungen dieser Art führen zum einen zu einer Erhöhung der Basislinie und zum anderen zu keinen diskreten Signalen (Peaks) im Chromatogramm.

3.1.2.4 Parameterstudie zur Extraktion der Siloxane

Wie die Voruntersuchungen zur Extraktionsmittelauswahl gezeigt haben, eigneten sich die bereits auf ihre Extraktionsfähigkeit getesteten Solventien THF und Ethylacetat für die Gaschromatographie nicht. Deshalb wurde eine eigene Studie zur Ermittlung von Wiederfindungsraten, abgestimmt auf das zu verwendende Analysensystem, durchgeführt.

Zu Arbeitsbeginn sollten zunächst Plasma- und Vollblutproben von Frauen mit Siliconmama- prothesen auf freie, unvernetzte, niedermolekulare, cyclische Silicone untersucht werden. Die Bestimmung der Extraktionsbedingungen für Siloxane aus dem Blut wurde auf die vor Aufnahme der Studie bereits von Patientinnen "gespendeten" Plasmavolumina angepaßt. Alle Spike-Experimente zur Bestimmung der Siloxanwiederfindungsraten wurden daher mit 0.5 und 1.0 mL Probenvolumina durchgeführt. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurde die Fragestellung des Nachweises flüchtiger Siloxane auf weitere humane und veterinäre Proben erweitert.

3.1.2.5 Vorgehensweise

Alle Siloxan-Verdünnungsreihen (Kalibrierlösungen und Spike-Lösungen) wurden in n-Hexan SupraSolv[®] angesetzt. Für die zu analysierenden niedermolekularen cyclischen Siloxane sind sehr hohe Dampfdrücke charakteristisch, so daß die Standards und Spike-

Lösungen immer nur einige Tage verwendet und dann aus der Stammlösung neu angesetzt wurden. Das Ansetzen der Spikelösungen erfolgte aus wenigen Mikrolitern einer in Hexan angesetzten hoch konzentrierten Kalibrierlösung, wobei im letzten Verdünnungsschritt mit Methanol gearbeitet wurde. Da diese Spikelösung zu Plasma und Vollblut gegeben wurde, sollte das Volumen der unpolaren Phase so gering wie möglich gehalten werden, so daß sich die methanolische Phase mit der wässrigen Blutphase mischt.

Die Proben der zu untersuchenden Matrices - Plasma, Vollblut und Wasser - konnten durch Zugabe von je 100 µL einer 1, 10 und 100 µg/mL methanolischen Multisiloxanlösung, mit gleichen Konzentration der Spezies untereinander, in einem Konzentrationsbereich für D3-D6 zwischen 100 und 20.000 ng/mL simuliert werden. Da die Quantifizierung mittels internen Standards angestrebt war, wurden zudem 100 µL von 10 µg/mL Tetra-kis(trimethylsiloxy)silan (M4Q) nach dem Spiken hinzugegeben. Die Extraktion der auf diese Weise hergestellten Proben erfolgte mit 1 mL Hexan in 2.5 und 10 mL Gefäßen. Hierbei kam der Vortex Genius II Mixer zum Einsatz, der auf höchster Stufe für 5 Minuten betrieben wurde (Vortex-Mixen). Die nicht miteinander mischbare organische Phase und die wässrige Probenphase werden so in intensiven Kontakt gebracht, wobei sich die Oberflächen beider Phasen immer wieder neu bilden und so dann der Siloxantransport aus der Probenmatrix aufgrund der besseren Löslichkeit der Substanzen in Hexan erfolgen kann. Die erzeugte Suspension wurde in einer Sigma 302 Zentrifuge bei 10.000 U/min für 20 Minuten zentrifugiert. Für jede Konzentration wurde die jeweilige Siloxanwiederfindungsrate dreimal bestimmt, wobei jedes Extrakt zweimal vermessen wurde.

3.1.2.6 Ergebnisse

Vor der Ermittlung der Siloxanwiederfindungsraten wurde das Plasma und das Vollblut einer nicht exponierten Frau auf Siloxankontaminationen mit der zu testenden Probenvorbereitung untersucht. Da keine Siloxane im Blut dieser Frau nachgewiesen wurden, erfolgte die Durchführung aller Aufstockungsversuche mit ihrem Blut.

3.1.2.6.1 Siloxanwiederfindungsraten in aufgestocktem Plasma

Zu Beginn kamen die 2.5 mL Zentrifugiergefäße der Firma Eppendorf neben ihrer eigentlichen Einsatzmöglichkeit auch für die Extraktion zum Einsatz. Dies erschien sinnvoll, da hierdurch ein Umfüllen der Probe aus dem Extraktions- in das Zentrifugiergefäß entfiel. Möglicherweise könnte das notwendige Umfüllen des Extraktes zu einem Verlust an Analyt führen; dies würde aber durch den Einsatz des internen Standards wieder ausgeglichen. In den meisten Experimenten wurden unter diesen genannten Bedingungen nur Wiederfindungsraten für D4-D6 im Bereich von nur 45-70% ermittelt. Lediglich die Untersuchung sehr hoher Konzentrationen wie 10.000 ng/mL lieferte für diese Spezies Extraktionsausbeuten um die 90%.

Eine Erhöhung der Extraktionsausbeuten sollte durch Vergrößerung der zur Verfügung stehenden Oberfläche für den Stofftransport aus dem Untersuchungsmedium in das Extraktionsmittel erreicht werden können: Hierzu wurde das Volumen des Extraktionsgefäßes von 2.5 auf 10 mL vergrößert. Die anderen Extraktionsbedingungen wurden zunächst beibehalten, so daß der Einfluß der Extraktionsgefäßvolumenvergrößerung erkennbar war. Die Extraktionsausbeuten für D4-D6 wurden dadurch auf über 80% gesteigert (Tab. 3.7).

Tabelle 3.7 Extraktionseffizienz von Siloxanen aus aufgestocktem Humanplasma

Proben- volumen	Konzentration des gespiketen Plasmas	Wiederfindungsrate im aufgestockten Plasma			
		[%]			
		D3 (<i>m/z</i> 209)	D4 (<i>m/z</i> 281)	D5 (<i>m/z</i> 355)	D6 (<i>m/z</i> 341)
[mL]	[ng/mL]				
0.5	200	32 ± 1	102 ± 4	87 ± 3	105 ± 2
1.0	100	28 ± 1	96 ± 1	85 ± 2	112 ± 3
0.5	2000	21 ± 2	91 ± 2	100 ± 1	93 ± 2
1.0	1000	16 ± 1	87 ± 1	99 ± 1	95 ± 1
0.5	20000	20 ± 1	83 ± 1	98 ± 2	104 ± 3
1.0	10000	25 ± 2	90 ± 2	89 ± 3	93 ± 3

Eine quantitative Wiederfindung der cyclischen Siloxane, mit Ausnahme für D3, aus aufgestocktem (d.h. mit Spike versetztem) Humanplasma ist mit der vorgestellten Methode möglich. Das Probenvolumen hat auf die Extraktionsausbeuten keinen statistisch signifikanten Einfluß (gepaarter *t*-Test).

Ein möglicher Effekt des Extraktionsmittelvolumens sollte anhand des in Tabelle 3.7 gelisteten Konzentrationsbereichs und mit den Probenvolumina evaluiert werden. Hierzu wurde das Hexanvolumen von 1 auf 2 mL verdoppelt; eine Verbesserung der Extraktionsausbeuten ergab sich daraus aber nicht.

3.1.2.6.2 Siloxanwiederfindungsraten in aufgestocktem Vollblut

Plasma ist nur eine Blutfraktion bzw. -komponente, welche möglicherweise Siloxane enthalten kann. Daher wurden die Untersuchungen auf das Vollblut ausgedehnt. Der Konzentrationsbereich der Plasmastudie und die 10 mL Extraktionsgefäße, welche schon bei den Plasmauntersuchungen als optimaler Parameter ermittelt wurden, fanden auch hierbei ihren Einsatz. Die Wiederfindungsraten von D4-D6 lagen bei Verwendung dieser Extraktionsgefäße um 80%:

Tabelle 3.8 Extraktionseffizienz von Siloxanen aus aufgestocktem Humanvollblut

Proben- volumen [mL]	Konzentration des gespiketen Vollblut [ng/mL]	Wiederfindungsraten im aufgestockten Vollblut [%]			
		D3 (<i>m/z</i> 209)	D4 (<i>m/z</i> 281)	D5 (<i>m/z</i> 355)	D6 (<i>m/z</i> 341)
0.5	200	4 ± 1	104 ± 2	79 ± 2	89 ± 3
1.0	100	5 ± 2	97 ± 4	64 ± 4	90 ± 5
0.5	2000	10 ± 1	105 ± 1	89 ± 1	77 ± 1
1.0	1000	10 ± 1	93 ± 1	70 ± 2	66 ± 3
0.5	20000	10 ± 1	92 ± 1	87 ± 2	87 ± 3
1.0	10000	10 ± 1	77 ± 1	71 ± 1	74 ± 3

3.1.2.7 Diskussion

Im Vergleich zu den anderen Siloxanen wurden in allen Spike-Experimenten sehr geringe Extraktionsausbeuten für D3 gefunden. Dies ist durch zwei Ansätze erklärbar:

1. Der Dampfdruck des flüchtigen D3 ist mit 17.9 mmHg hoch, so daß die Verbindung vom liquiden Aggregatzustand vermehrt in den Gaszustand übergeht¹⁴¹. Der relative hydrophobe Charakter von D3 kann zu seiner Anreicherung an der Probenoberfläche führen, von wo aus ein Übergang der Substanz in die Gasphase noch vor Zugabe des Extraktionsmittels zur Probe erfolgen kann. Dem entgegen steht die Löslichkeit dieser Substanz in Wasser, die mit 1.57 mg/L die höchste der untersuchten cyclischen Siloxane ist¹⁴¹.
2. Die in der Literatur beschriebene Interaktion von Siloxanen und Proteinen kann im Fall des D3 zutreffen^{138,142}. Das kleinste Molekül in der Reihe der untersuchten niedermolekularen Siloxane könnte stärker als die anderen Homologen mit den Proteinen des Blutes wechselwirken oder deren Tertiärstruktur teilweise zerstören und in das sich dabei bildende Aggregat eingebaut werden. Aus beiden Möglichkeiten folgt, daß eine Extraktion unter den gewählten Bedingungen nicht möglich ist.

Die vorgestellte Vorgehensweise zur Steigerung der Extraktionsausbeuten durch Volumenvergrößerung des Extraktionsgefäßes und der damit verbundenen Vergrößerung der Grenzfläche für den Stoffübergang ist sehr effektiv. Die dreimalige Wiederholung der Extraktion mit frischem Lösungsmittel, wie sie von Varaprath et al. praktiziert wird, führt zu einer Verdreifachung des Extraktionsvolumens^{100,101}. Dies bedeutet aber auch eine Verdünnung des Analyten, welche in der Regel erst durch Aufkonzentrieren wieder relativiert wird. Die zu untersuchenden Siloxane sind flüchtige Substanzen, die bei der Entfernung des Lösungsmittels mit demselbigen verdampfen würden, was einen Analytverlust zur Folge hätte. Auch wenn mit einem internen Standard gearbeitet wird, der solche Fehler kompensieren sollte, tritt bei diesen sehr geringen nachzuweisenden Analytmengen der Substanzverlust dann doch in den Vordergrund. Allerdings berichten die Autoren nicht von Aufkonzentration des Analyten, vielmehr postulieren sie eine nachweisbare Steigerung der Siloxanausbeute durch Vereinigung der Extrakte^{100,101}.

Sowohl beim Plasma als auch bei dem Vollblut war keine statistisch signifikante Reduzierung der Wiederfindung noch nicht einmal bei niedrigen Konzentrationen erkennbar.

Die sehr hohen Wiederfindungsraten für Siloxane sowohl aus Plasma als auch aus Vollblut sind ein unerwartetes Ergebnis, denn Vollblut besteht aus einer Vielzahl an Einzelkomponenten, die Siloxane adsorbieren könnten. Kossovsky und Kollegen zeigten in Laborversuchen bereits 1987, daß steriles Polydimethylsiloxan (360 cts), welches mit Schweineserum inkubiert wurde, Silicon-Protein-Komplexe bildete, die dann in weiteren Tierversuchen eine entzündliche Reaktion auslösten¹⁴². Die hier präsentierte Studie zeigt dennoch, daß die Siloxane D4-D6 sowohl aus Plasma als auch aus Vollblut in annähernd gleich guter Ausbeute extrahierbar sind. Die von Kossovsky beschriebenen Silicon-Protein-Komplexe sollten sich bei der Zugabe der Siloxane zu Plasma und Vollblut bilden. Die Folge hiervon ist die Fixierung der Siloxane an den in Blut enthaltenen Proteinen. Die Adsorption von Siloxanen an Proteine scheint nicht irreversibel zu sein; vielmehr reicht ein organisches Lösungsmittel wie das hier eingesetzte Hexan oder auch die von anderen Gruppen verwendeten Solventien Ethylacetat und THF sowie milde Extraktionsbedingungen aus, um diesen Komplex zu zerstören.

Bislang wurden lediglich von D4 und seiner Metaboliten Wiederfindungsraten aus Plasma, Vollblut und anderen biologischen Proben bestimmt¹⁰⁰. Hierbei wurde ein höherer (21-2100 µg/mL) und ein niedrigerer Konzentrationsbereich (50-500 ng/mL) untersucht¹⁰⁰. Mit einem Extraktionsschritt wurden für den hohen Konzentrationsbereich Wiederfindungsraten zwischen 79-92% (in Abhängigkeit vom untersuchten Material) sowie 82-102% für den niedrigkonzentrierten Bereich gefunden: Diese beschriebenen Werte für D4 liegen geringfügig über den oben vorgestellten Wiederfindungen von D4-D6.

In dieser Arbeit werden keine Wiederfindungsraten von Konzentrationen kleiner 100 ng/mL in der zu untersuchenden Matrix präsentiert. Zum einen der Umgang mit sehr verdünnten Standards flüchtiger Substanzen sehr problematisch ist: Schon beim Öffnen des Vorratsgefäßes verdampft ein Teil der Siloxane, so daß der Standard nicht stabil ist. Dies gilt insbesondere für den methanolischen Standard, der für die Spike-Experimente verwendet wurde. Ein Standard, der das Stabilitätskriterium erfüllt, müsste in sehr kleinen Mengen zu der zu untersuchenden Matrix zugegeben werden. Zum anderen ist die manuelle Handhabung dieser

kleinen Volumina organischer Lösungsmittel mit Pipetten sehr schwer durchführbar. Da die hier ermittelten Wiederfindungsraten gut mit denen von Varaprath et al.¹⁰⁰ übereinstimmen, können daher auch ähnliche Extraktionsausbeuten für den kleinen Konzentrationsbereich mit der vorgestellten Methode erwartet werden.

Allerdings sind die Raten der vorliegenden Vollblutstudie bei kleinen Konzentrationen etwas höher als die von Varaprath et al. vorgestellten¹⁰⁰. Bei der Untersuchung kleiner Konzentrationen verwendete diese Gruppe Glasperlen bei der Extraktion und ermittelt so gleiche Raten wie die hier gezeigte Studie für D4-D6. Der Einsatz von Glasperlen dient in diesem Fall einer besseren Durchmischung von Probe und Extraktionsmittel. Leider gehen die Autoren in ihrem Artikel nicht darauf ein, ob sie tatsächlich Metabolite von D4 nachweisen konnten, wie es die Artikelüberschrift impliziert. Sie geben lediglich die D4-Konzentration über die Gesamtradioaktivität an. Vielmehr bestätigen die Autoren in einer später erschienenen Publikation, daß die Probenvorbereitung keinen Einfluß auf die strukturelle Integrität von D4 hat, womit eine Detektion weiterer radioaktiv markierter Substanzen verneint und damit eine Transformation von D4 während der Probenvorbereitung des Blutes ausgeschlossen wurde¹⁰¹.

3.1.2.8 Extraktion von Siloxanen aus Plasma und Blut

Aus der durchgeführten Parameterstudie ergibt sich folgende Vorgehensweise für die Extraktion von Siloxanen:

Zu den in 10 mL Kunststoffgefäßen befindlichen Plasma- und Blutproben wurden zunächst 100 µL einer 10 µg/mL konzentrierten Tetrakis(trimethylsiloxyl)silanlösung (M4Q) gegeben. Die Proben wurden dann mit 1 mL Hexan durch Vortexmischen mit einem Vortex Genius II Gerät auf maximaler Stufe 5 Minuten extrahiert. Anschließend erfolgte die Zentrifugation mit einer Sigma 302 Zentrifuge bei 10000 rpm für 20 Minuten. Die Extraktphase wurde in Autosamplergefäße mittels Pipetten überführt.

3.1.2.9 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Entwicklung einer sensitiven, einstufigen Probenvorbereitung für kleine Probenvolumina zur reproduzierbaren Bestimmung flüchtiger, cyclischer Siloxane. Der Extrakt sollte weder aufkonzentriert noch getrocknet werden müssen, um so den Analytverlust weitestgehend gering zu halten.

Als Extraktionsmittel wurde Hexan gewählt, da es keine Blindsignalen im Chromatogramm nach seiner Injektion in das GC-MS-Analysensystem generierte.

Die vorgestellte Probenvorbereitung zur Analyse von cyclischen Siloxanen aus Plasma und Vollblut ist nicht nur gut reproduzierbar, sondern erlaubt eine nahezu quantitative Extraktion von D4-D6 aus Plasma und Vollblut.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Bestimmung von Siloxanen in Plasma und Vollblut

Die Ermittlung der Bestimmungsgrenze erfolgte in Anlehnung an die von Varaprath et al. praktizierte Injektion eines Standards in das Analysensystem, so daß dieses Vorgehen einen Vergleich mit der Literatur erlaubt⁹³. Hierbei werden ebenfalls sehr verdünnte Standardlösungen verwendet, deren Einsatz aufgrund der Stabilität der Lösung nicht unproblematisch ist. Anders als bei den Spike-Experimenten (s. Kap. 3.1.2.7, S. 57) sind die verdünnten Hexanlösungen relativ stabil, so daß damit kalibriert werden kann. Jedoch wird 1 µL des gering konzentrierten Standards (2 ng/mL) bei diesem Verfahren mit einer GC-Spritze (mit 0.5-5 µL Injektionsvolumen) per Autosampler injiziert. Zum einen sind diese Spritzen präzise gearbeitet und zum anderen ist die Injektion automatisiert, so daß die Ermittlung so kleiner Konzentrationen reproduzierbar möglich ist. Die in dieser Arbeit ermittelten Bestimmungsgrenzen für die Siloxane sind identisch zu den bereits von Varaprath et al. publizierten und liegen bei 2 pg/µL je Spezies. Die Anwendung des 3σ-Kriteriums liefert die Nachweisgrenze, welche zu 100 fg/µL bestimmt wurde, doch angesichts der zu behandelnden Problematik wurde auf dessen Anwendung hier verzichtet.

3.2.1.1 Kontrollgruppe

In den untersuchten Plasma- und Vollblutproben der Kontrollgruppe konnten keine cyclischen Siloxane nachgewiesen werden.

3.2.1.2 Plasmaproben

In drei Plasmaproben von Frauen, die Silicongelimplantate in ihrem Körper eingesetzt hatten, konnten keine Siloxane nachgewiesen werden. Hierbei ist weder ein Zusammenhang zur Implantatdiagnose, Implantationsdauer noch zum Implantatstatus erkennbar. In 7 der 10 untersuchten Fälle wurde D4 im Plasma im Konzentrationsbereich unter 50 ng/mL nachgewiesen, die maximale Konzentration von D3 beträgt 12 ng/mL.

Die Ergebnisse der Plasmauntersuchungen zeigt Tabelle 3.9:

Tabelle 3.9 Cyclische Siloxane im Plasma von Frauen, die Silicongelimplantate eingesetzt haben/hatten

Implanta- tionszeit [Jahre]	Implantat- status	Diagnose	Konzentration			
			[ng/mL]			
			D3 (m/z 209)	D4 (m/z 281)	D5 (m/z 355)	D6 (m/z 341)
8	in situ	intakt	2 ± 1	2 ± 1	n.n.	n.n.
10	in situ	intakt (b.i.)	10 ± 1	32 ± 1	n.n.	n.n.
10	in situ	intakt (b.i.)	12 ± 1	36 ± 1	n.n.	n.n.
30	in situ	intakt (b.i.)	8 ± 1	14 ± 1	n.n.	n.n.
5	Explantation vor 5 Jahren	Ruptur (r.i.) „Gelbluten“ (l.i.)	n.n.	3 ± 2	28 ± 1	17 ± 1
6	Explantation vor 2 Jahren	Ruptur (b.i.)	6 ± 1	20 ± 1	n.n.	n.n.
13	Explantation vor 5 Jahren	„Gelbluten“ (b.i.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
15	Explantation vor 4 Jahren	intakt	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
20	Explantation vor 5 Jahren	Ruptur (r.i.) intakt (l.i.)	6 ± 1	50 ± 1	n.n.	n.n.
24	Explantation vor 4 Jahren	intakt (b.i.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

r.i. rechtes Implantat
l.i. linkes Implantat
b.i. beide Implantate
n.n. nicht nachweisbar

D3 und D4 waren in Plasmaproben zweier Frauen nachweisbar, die Implantate zum Zeitpunkt der Probennahme in vivo hatten, die in der weiteren Behandlung intraoperativ als intakt eingestuft wurden.

Dagegen waren keine Siloxane im Plasma zweier Frauen detektierbar, die vier bzw. fünf Jahre zuvor ihre intakten Siliconprothesen entfernen ließen.

Weiterhin waren keine Siloxane im Plasma einer Frau nachweisbar, deren Implantat Anzeichen von „Siliconbluten“ nach Entfernung vor fünf Jahren zeigte.

Der Nachweis der drei Siloxane D4, D5 und D6 war in einer Plasmaprobe möglich. Die Implantate waren 5 Jahre lang im Körper der heute 62-jährigen Frau eingesetzt gewesen. Die Explantation ihrer beiden defekten Siliconprothesen ("Siliconbluten" und Ruptur) ließ sie vor 5 Jahren durchführen.

3.2.1.3 Vollblutproben

Die Anzahl der für die Untersuchung auf Siloxane zur Verfügung stehenden Vollblutproben war auf vier Proben beschränkt. In zwei dieser vier Proben wurden D3 und D4 nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Vollblutuntersuchungen sind in Tabelle 3.10 zusammengefaßt:

Tabelle 3.10 Cyclische Siloxane im Vollblut von Frauen, die Silicongelimplantate eingesetzt haben/hatten

Implanta- tionszeit [Jahre]	Implantat- status	Diagnose	Konzentration [ng/mL]			
			D3 (<i>m/z</i> 209)	D4 (<i>m/z</i> 281)	D5 (<i>m/z</i> 355)	D6 (<i>m/z</i> 341)
12	in situ	Ruptur (r.b.) intakt (l.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
13	in situ	intakt (b.i.)	28 ± 6	79 ± 1	n.n.	n.n.
13	in situ	Ruptur (r.b.) intakt (l.b.)	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
22	Explantation vor 4 Jahren	Ruptur (b.i.)	20 ± 1	92 ± 1	n.n.	n.n.

r.i. rechtes Implantat
l.i. linkes Implantat
b.i. beide Implantae
n.n. nicht nachweisbar

3.2.2 Bestimmung von Siloxanen, Silicium und Platin in Brustgewebeproben von Frauen nach Exposition mit Silicongelimplantaten

3.2.2.1 Siloxane

Es standen Gewebeproben dreier Silicongelimplantatträgerinnen zur Verfügung. Die Siloxane D4-D6 konnten in den verschiedenen Geweben in einem weit gestaffelten Konzentrationsbereich (2-1333 ng/g) bestimmt werden:

Tabelle 3.11 Cyclische Siloxane in Brustgeweben von Frauen mit Silicongelimplantaten

Frau	Implantat-status	Gewebe	Konzentration [ng/g]			Si _{calc.}
			D4 (m/z 281)	D5 (m/z 355)	D6 (m/z 341)	
A	Gelbluten	Fett	1332.79 ± 0.57	636.84 ± 99.62	779.96 ± 37.50	1048
B	intakt	Fett	83.45 ± 0.46	31.21 ± 25.11	146.32 ± 3.62	60
AY1	intakt	Fett	n.n.	9.84 ± 0.33	508.40 ± 3.75	196
AY2	intakt	Fett	n.n.	43.73 ± 2.34	310.40 ± 7.69	134
B	intakt	Kapsel	28.57 ± 4.13	132.82 ± 0.17	101.61 ± 0.54	100
AY3	intakt	Kapsel	1.89 ± 0.31	42.32 ± 1.20	152.97 ± 1.80	74
AY4	intakt	Kapsel	11.88 ± 1.90	140.76 ± 0.59	251.10 ± 8.10	153
B	intakt	Muskel	18.37 ± 1.59	8.57 ± 0.03	25.08 ± 0.03	20
AY5	intakt	innen	59.98 ± 0.39	247.40 ± 2.26	362.27 ± 0.37	253
AY6	intakt	innen	36.30 ± 4.28	204.12 ± 17.52	384.70 ± 21.39	236

n.n. nicht nachweisbar

Aus den gemessenen Siloxankonzentrationen der einzelnen Spezies wurden die Siliciumgehalte berechnet. Die Summierung dieser Werte liefert den aus den Siloxanen resultierenden Siliciumgehalt Si_{calc.}

Die vergleichende Betrachtung der ermittelten Siloxankonzentrationen in den drei Fettgeweben zeigt eine erhöhte Konzentration im Fettgewebe der Probandin A, deren Implantat „Siliconbluten“ aufwies.

Obwohl für das Implantat der Patientin B die histologische Untersuchung auf Silicon negativ verlief, es also zunächst keinen Hinweis auf einen Implantatdefekt gab, konnten Siloxane in all ihren untersuchten Gewebeproben detektiert werden.

Trotz des intakten Implantates wurden ebenfalls in den Gewebeproben der Frau AY nicht nur D4-D6, sondern auch höhermolekulare Siloxane nachgewiesen.

Die cyclischen Siloxane D4 bis D6 waren in allen Geweben nachweisbar, mit Ausnahme von D4, das nicht in den Fettgeweben von Frau AY nachgewiesen wurde. Bei den doppelten Proben der Frau AY (AY1 und AY2, AY3 und AY4, AY5 und AY6) handelte es sich um Proben gleicher Matrix aber verschiedener Lokalisierung in der Gewebekapsel.

Zu diesen Gewebeproben standen auch die explantierten Silicongelimplantate für eine Gehaltsbestimmung der cyclischen Siloxane zur Verfügung. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Siloxankonzentrationen in diesen Implantaten:

Tabelle 3.12 Zusammensetzung der Implantathüllen und -gele der Frauen aus Tabelle 3.11

Frau	Implantat- staus	Probe	Konzentration [ng/g]			Summe
			D4 (m/z 281)	D5 (m/z 355)	D6 (m/z 341)	
A	Gelbluten	Hülle	4342	48995	85613	138950
B	intakt	Hülle	67090	382650	347814	797555
AY	intakt	Hülle	30236	245200	471719	747155
A	Gelbluten	Gel	n.n.	14229	84573	98802
B	intakt	Gel	1170406	1080556	423878	2674840
AY	intakt	Gel	133090	431720	640820	1205630

n.n. nicht nachweisbar

Zwei der Implantate werden der 2. Implantatgeneration (Frau A und B) zugeordnet, da sie vor 1985 implantiert wurden. Das Implantat der dritten Frau AY wird der 3. Generation zugeordnet.

3.2.2.2 Silicium und Platin

In Kooperation mit Herrn Prof. Dr. K. G. Heumann wurden die Gewebe auf ihren Gesamtsilicium- und Plattingehalt untersucht. Hier waren 8909-72788 ng/g Si nachweisbar.

Tabelle 3.13 Silicium- und Platinkonzentrationen in Brustgeweben von Frauen mit Silicongelimplantaten

Frau	Gewebe	Konzentration [ng/g]	
		Silicium ⁸³	Platin
A	Fett	28612 ± 1019	90.19 ± 15.90
B	Fett	23856 ± 5289	n.n.
B	Kapsel	72788 ± 1748	n.n.
B	Muskel	8909 ± 745	n.n.

n.n. nicht nachweisbar

Platin wurde im Fettgewebe von Frau A mit 90 ng/g deutlich oberhalb der Nachweisgrenze detektiert, wogegen kein Platin bei Frau B nachgewiesen wurde. Dies impliziert einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Platin im Fettgewebe und dem „Siliconbluten“.

3.2.3 Bestimmung von Siloxanen in Hüllen und Gelen explantierter Silicongelimplantate

Untersuchungen von Implantathüllen und Gelen, in deren Mittelpunkt der Nachweis von Siloxanen steht, wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt. Ziel war es Erkenntnisse über die Änderung der Zusammensetzung der Hüllen und Gele bezüglich der Implantatgenerationen sowie Implantatdefekten und Implantationszeit aufzuzeigen.

Die Daten sind im Anhang Tabelle A.5 aufgeführt.

3.2.4 Bestimmung von Siloxanen in Modellimplantathüllen einer Tierstudie

Die Daten sind im Anhang Tabelle A.6 aufgeführt.

3.3 Diskussion

3.3.1 Siloxane in Plasma und Vollblut

3.3.1.1 Kontrollgruppe

In den Plasma- und Vollblutproben der Kontrollgruppe konnten keine cyclischen Siloxane der Untersuchungsgruppe (D3-D6) ermittelt werden. Lediglich kleine Hügel im Chromatogramm zu den jeweiligen Retentionszeiten der untersuchten Siloxane schienen Hinweis auf das mögliche Vorhandensein dieser Komponenten in den Extrakten zu geben. Jedoch war eine Auswertung dieser zur Berücksichtigung als Blindwert nicht möglich, da die Steigung dieser „Hügelchen“ sehr klein war und daher von der verwendeten Chromatographiesoftware nicht integriert werden konnte. Des weiteren fielen sie unter das 3σ -Kriterium, d.h. die Zählrate des Peakmaximums war nicht dreimal so hoch wie die Schwankung des Untergrundes im Chromatogramm.

Im Zusammenhang mit dem Nachweis von Siliconen werden vielfach Kontaminationen und die daraus resultierenden Blindwerte diskutiert^{81,103}. Eine Folge dieser Gedankenspiele ist die Forderung, daß Untersuchungen, die die Analyse von Silicium zum Ziel haben, in einem Labor der Klasse 100 durchzuführen seien^{80,103}. Nach Lugowski et al. müssen medizinische Utensilien, wie z.B. Spritzen und Kanülen, welche für die Abnahme von Blut verwendet werden, zunächst gereinigt werden¹⁰³. Sowohl die Durchführung der Siloxananalytik in Laboren der Klasse 100 als auch die Reinigungen medizinischer Utensilien scheinen aufgrund der hier vorgestellten negativen Ergebnisse der Kontrollgruppe keine potentiellen Kontaminationsquellen bei der Untersuchung von Siloxanen in Blutproben darzustellen.

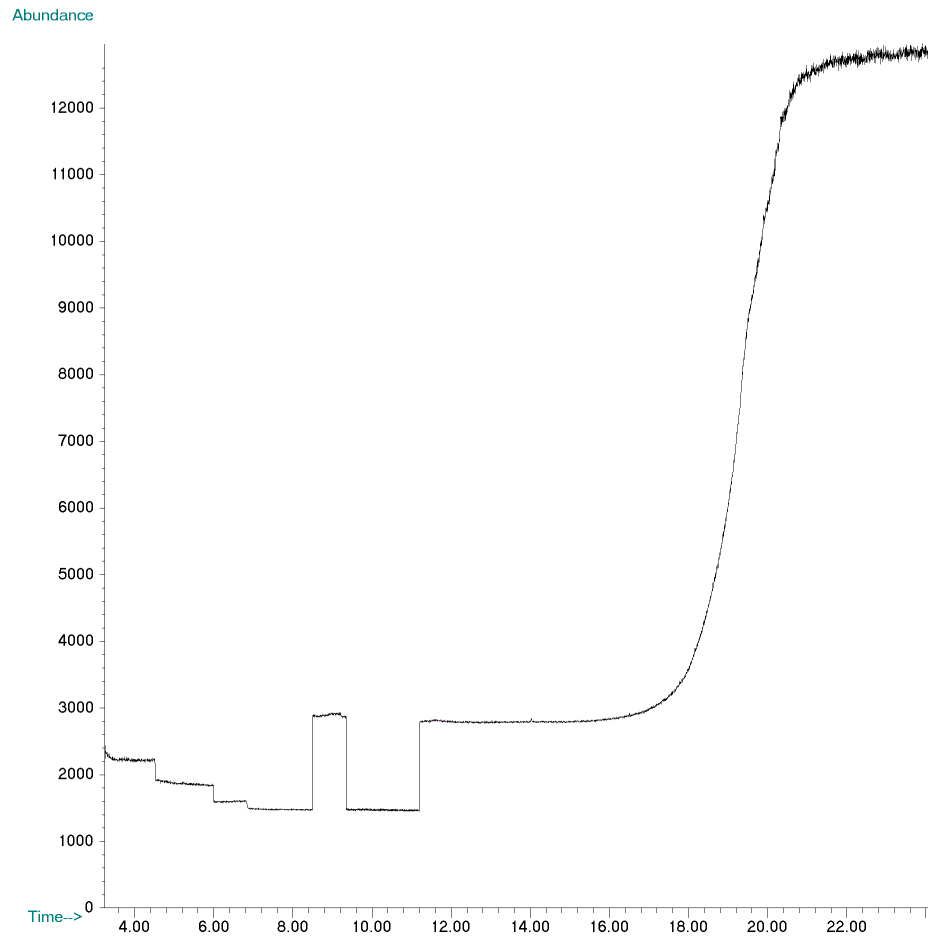


Abbildung 3.4 Chromatogramm des Hexan-Extraktes einer Kontrollprobandin

3.3.1.2 Blutproben

Im Einklang mit den geringen Wiederfindungsraten der durchgeführten Spike-Experimente stehen die niedrigen Plasmakonzentrationen an D3. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von D3 muß eine hohe Verlustrate für diese Spezies bei der Probenahme, -aufarbeitung und -extraktion bedacht werden. Daher ist es beachtlich, daß diese Verbindung dennoch nachgewiesen werden konnte. Eine Laborstudie zur Diffusion von Siloxanen aus einem intakten Implantat in ein lipidreiches Medium zeigte, daß die Siloxane D3 und D4 in dem verwendeten Versuchsaufbau zu einem sehr großen Anteil in die Luft freigesetzt wurden¹². In dieser Studie konnte dennoch für D4 die zweithöchste Anreicherung nach D5 in dem lipidreichen Medium ermittelt werden. Daß D3 einerseits den beschriebenen Anreicherungseffekt nur in geringem Maße zeigt, andererseits in den untersuchten Blutproben nachgewiesen werden konnte, kann im menschlichem Transportsystem begründet sein. Die Siloxane werden durch Makrophagen

von der Implantatoberfläche in Gewebe transportiert^{123,124}. Eine Verflüchtigung von D3 oder D4 - wie in der beschriebenen Studie - tritt unter diesen Bedingungen in den Hintergrund. Auch die von Utell et al.¹³⁹ und Andersen et al.¹⁴⁰ beschriebene Ausscheidung von eingeatmetem D4 via Lungen steht nicht im Einklang mit den hier präsentierten Daten. Vielmehr zeigte eine Tierstudie, daß Siloxane, einmal in den tierischen Organismus eingebracht, noch nach einem Jahr in Geweben nachweisbar sind¹⁰². Ursache hierfür kann nicht das Lösen der Siloxane im Blut, sondern eine Aufnahme durch Makrophagen bei Implantatträgerinnen oder Proteinen des Blutes der Tiere sein, wodurch eine Verflüchtigung dieser Substanzen verhindert würde.

Auch wenn die Implantathüllen als mikroskopisch intakt diagnostiziert wurden, können dennoch Siloxane durch die Implantathülle und das Kapselgewebe migrieren und dann in das Blut übergehen. Dies zeigt der Nachweis von D3 und D4 im Plasma und Vollblut dreier Frauen, die Implantate zum Zeitpunkt der Probennahme in situ hatten, welche zu einem späteren Zeitpunkt intraoperativ als intakt eingestuft wurden.

Dagegen waren keine Siloxane im Plasma zweier Frauen detektierbar, die vier bzw. fünf Jahre zuvor ihre intakten Siliconprothesen entfernen ließen. Im Gegensatz zu den Frauen, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme intakte Implantate im Körper eingesetzt hatten, fehlt bei diesen beiden Frauen die Siliconquelle, welche Siloxane in den Körper abgeben kann. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß bei diesen Frauen aufgrund ihrer intakten Prothesen nur geringe Mengen Siloxane freigesetzt wurden. Diese negativen Befunde stehen in Einklang mit einer Studie von Pfeleiderer: Mit zunehmender Zeit nach Prothesenexplantation konnte immer weniger Silicon in der Leber der explantierten Frauen nachgewiesen werden⁵⁷. Diese Beobachtung kann durch Siliconabbau, kombiniert mit der Möglichkeit einer Ausscheidung der Abbauprodukte (Silanole) über die Nieren erklärt werden. Ein Aspekt, der auch auf die anderen Siloxane zutreffen kann, ist der Abbau der Siloxane in vivo. Wie Grümping et al. zeigten, kann D4 von Mikroorganismen unter Laborbedingungen zu Silanolen degradiert werden¹⁴³. Aufgrund des Nachweises von Dimethylsilandiol und Methylsilantriol im Urin von Ratten, nachdem diesen ein Siloxangemisch injiziert wurde⁹⁹, und aufgrund der Vermutung, daß nicht die Mikroorganismen selbst, sondern ihre Enzyme den Abbau durchführen, scheint eine Metabolisierung dieses und anderer Siloxane auch im Menschen denkbar. Weiterhin gelang bereits in vivo der Nachweis der Degradation von Silicon in der Leber von Siliconimplantatträgerinnen mittels Resonanzspektroskopie^{88,144}. In wieweit diese Ergebnisse auch auf die anderen hier untersuchten Siloxane übertragen werden können, ist spekulativ.

Weiterhin waren ebenfalls keine Siloxane im Plasma einer Frau nachweisbar, deren Implantat Anzeichen von „Siliconbluten“ nach der Entfernung vor fünf Jahren zeigte. Ist bei der Explantation nicht nur das Implantat entfernt sondern auch die Implantattasche hinreichend von ausgetretenem Silicon gereinigt worden, so kann die Nachlieferung von Siloxanen in das Blutsystem aus diesem Körperbereich nicht mehr erfolgen. Wie schon diskutiert, sollte der Siloxangehalt nicht nur in der Leber, sondern auch im Blut mit der Zeit geringer werden.

Der eindeutige Nachweis der drei Siloxane D4, D5 und D6 (6.5 min, 9.2 min und 11.7 min) in einer Plasmaprobe einer anderen Frau widerspricht der zuvor geführten Diskussion, denn ihre Implantate waren vor fünf Jahren explantiert worden. Nach 5 Jahren in vivo zeigten beide Implantate die Defekte „Siliconbluten“ und Ruptur. Das entsprechende Chromatogramm des Plasma-Extraktes zeigt Abbildung 3.5:

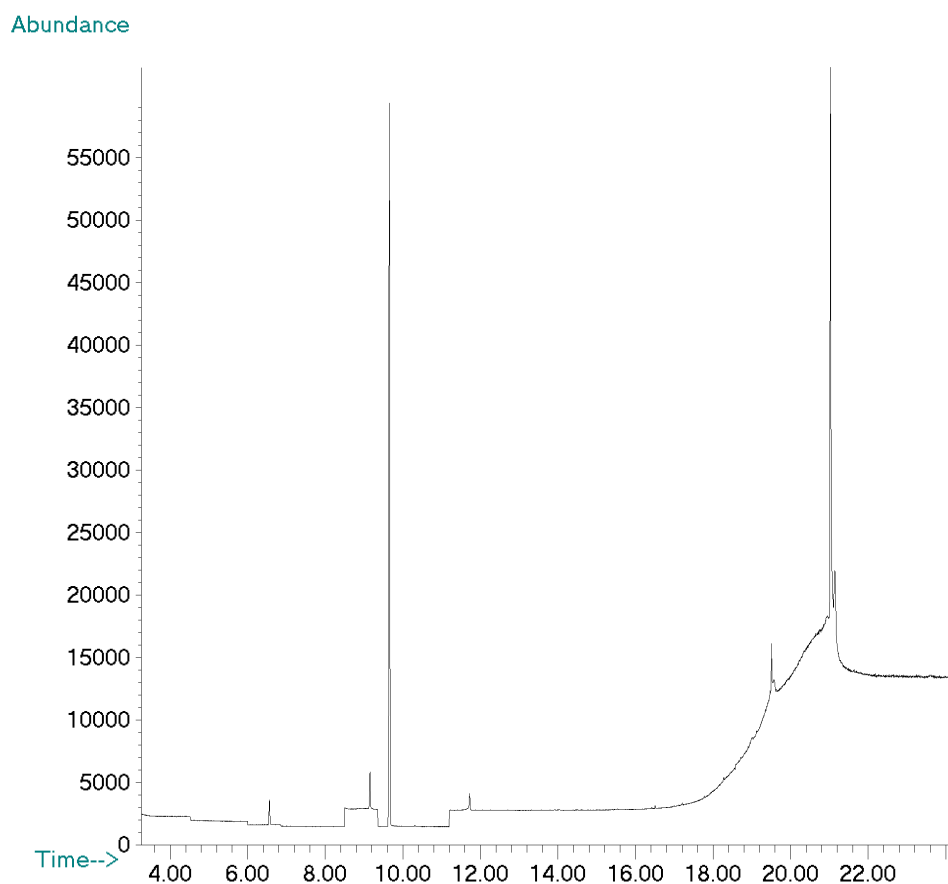


Abbildung 3.5 Chromatogramm des Plasma-Extraktes einer Frau mit defekten Implantaten fünf Jahre nach Explantation

Bei einer Retentionszeit von 9.7 min ist der Hauptpeak im Chromatogramm erkennbar: Hierbei handelt es sich um den bei diesen Messungen verwendeten, internen Standard Tetrakis(trimethylsiloxy)silan. Bei Retentionszeiten größer 19 min wurden drei weitere Signale bei der Registrierung von m/z 341 aufgezeichnet, die sich nicht auf das Säulenbluten zurückführen lassen, da es diskrete Signale sind. Hierbei könnte es sich um aus dem Plasma extrahierte höhermolekulare Siloxane handeln, denn m/z 341 ist auch ein bei vielen höhermolekularen Siloxanen auftretendes Massenfragment; jedoch ist keine Identifizierung der Verbindungen möglich (s. Kap. 3.1.2.).

Abbildung 3.6 zeigt das Chromatogramm des Vollblut-Extraktes einer Frau vier Jahre nach der Explantation ihrer Implantate. Die beiden cyclischen Siloxane D3 und D4 haben Retentionszeiten von 3.2 min und 6.5 min. Zu den Retentionszeiten von D5 und D6 wurde ein geringer, aber nicht auswertbarer Anstieg der Grundlinie registriert.

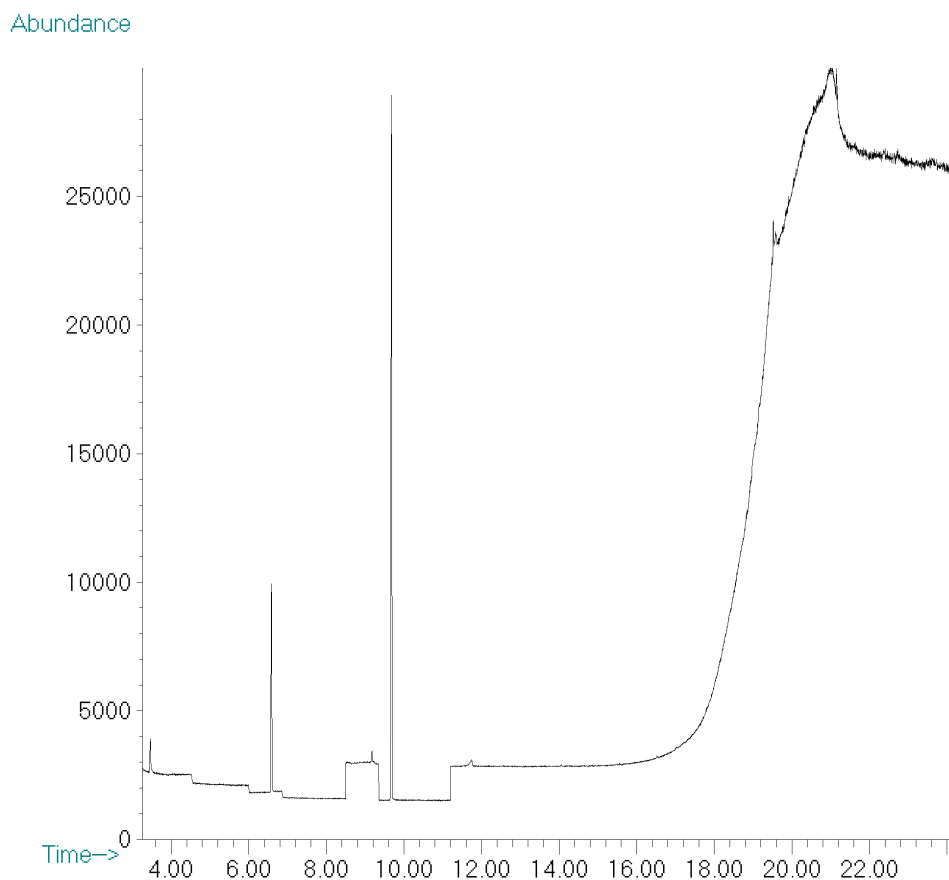


Abbildung 3.6 Chromatogramm des Vollblut-Extraktes einer Frau mit defekten Implantaten vier Jahre nach Explantation

D3 und D4 wurden in Proben nachgewiesen, obwohl die eingesetzten Implantate nach der Entfernung als intakt eingestuft wurden. Deshalb ist es zunächst nicht verständlich, warum in Vollblutproben von Frauen, denen ein gerissenes Implantat postoperativ diagnostiziert wurde, der Nachweis von Siloxanen nicht gelang.

Mögliche Gründe können ein sehr geringer Austrag der Siloxane aus dem Implantatgel in die Implantattasche oder in das Kapselgewebe sein. Die Zeitspanne zwischen dem Auftritt des Implantatdefektes und dem Zeitpunkt der erfolgten Blutabnahme kann nicht ermittelt werden. Weiterhin muß ein Siloxantransport vom Ort des Siliconaustritts über das Kapselgewebe in das Blutsystem erfolgen. Dieser Schritt beinhaltet ebenfalls eine Zeitvariable, die unbekannt ist. Zudem erhalten die Prothesen oftmals erst bei der Explantation ihren vermeintlichen Defekt, da die Hülle den bei der Entnahme durch den Chirurgen wirkenden Belastungen nicht mehr standhalten kann¹¹. Des weiteren sollte die Neubildung der Blutgefäße im Bereich des Brustgewebes berücksichtigt werden, da diese sicherlich am weiteren Transport der Siloxane zu Organen eine wichtige Rolle spielen.

Da aber Siloxane im Plasma und Blut bei intakten Implantaten in situ analysiert wurden, sollte es noch einen bis jetzt nicht genannten Punkt geben, der einen Einfluss auf das Migrationsverhalten der Siloxane haben kann: Es waren keine Informationen über den Zustand (Dicke, Kalzifizierung) des Kapselgewebes zugänglich, da histologische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Zum einen kann der Aufbau, insbesondere die Gewebedicke, ein wichtiger Parameter für die Siloxanmigration sein, da dieses Gewebe sicherlich eine mehr oder weniger große Barriere für den Stofftransport darstellt. Ein Erklärungsansatz liefert die Studie von Beekman et al., die Kapselgewebe histologisch auf Silicon untersucht haben¹⁴⁵. Um eine Aussage über die Migration des Silicons machen zu können, berücksichtigten sie vier Schnitte durch das Gewebe. Lediglich in 4 von 71 Gewebekapseln konnte diese Gruppe kein Silicon nachweisen; jedoch erkannten sie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Implantatstatus und den Siliconmigrationsmengen. Jedoch konnten Beekman und Kollegen zeigen, daß die Migration in kalzifiziertem Gewebe signifikant geringer ist¹⁴⁵. Für die vorgestellten Untersuchungsergebnisse folgt hieraus, daß die Migration der Siloxane bei den Frauen ohne Siloxannachweis im Blut gehemmt ist.

Obwohl vorab für Vollblut geringere Wiederfindungsraten ermittelt wurden, liefert der Vergleich der Siloxankonzentrationen einer Plasmaprobe und einer Vollblutprobe zweier Frauen, die nahezu die gleiche Implantationszeit von 10 und 13 Jahren hatten, deutlich höhere Siloxanwerte im Vollblut der Frau. Dies kann auf die kompakte, nicht getrennte Vollblut-

probe zurückgeführt werden: Die Siloxane können während der Separation des Plasmas verflüchtigt werden und sind somit der anschließenden Analytik nicht mehr zugänglich. Die Tendenz, daß die ermittelten Siloxankonzentrationen im Vollblut gegenüber denen im Plasma erhöht sein können, bestätigen auch Untersuchungen von Kossovsky et al.: Diese Gruppe zeigte, daß Siloxane nicht nur auf die Plasmafraktion beschränkt sind¹⁴².

In der Literatur existieren eine Vielzahl an Arbeiten diverser Gruppen zum Thema Silicium in Blut und Blutprodukten von Freiwilligen ohne Siliconprothesen. Eine Übersicht über die Siliciumkonzentrationen in den entsprechenden Proben ist in Tabelle 2.2 (S. 25) zu finden. Die detektierten „normalen“ Siliciummengen liegen im Bereich zwischen 10 ng/mL bis zu 5 µg/mL.

Die kalkulierten Siliciumwerte, basierend auf die im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Siloxankonzentrationen, von 2-21 ng/mL im Plasma und circa 35 ng/mL im Vollblut, liegen somit im unteren Konzentrationsbereich der „normalen“ von Marco-Franco et al. ermittelten Siliciumwerte⁷⁸. Der Silicium-Anteil, der durch die in den menschlichen Organismus gelangenden Siloxane verursacht wird, ist daher sehr gering. Unter Berücksichtigung der stark schwankenden Siliciumgrundwerte im Blut erscheint Silicium daher als Indikator für Siloxankontaminationen nicht geeignet zu sein.

Die bereits oben angesprochene Problematik, welche bei der Bestimmung von Silicium in Körperflüssigkeiten und Geweben auftritt, lassen auch die wenigen Studien zum Siliciumgehalt im Blut von Implantatträgerinnen und Kontrollpersonen erkennen:

Semple et al. konnten im Blut einer Kontrollgruppe höhere Siliziumwerte feststellen als in der untersuchten Gruppe der Frauen mit Siliconprothesen¹⁵. Dagegen sind die von der Arbeitsgruppe um Peters vorgestellten Werte leichter nachzuvollziehen⁷³: Diese Gruppe wies eine erhöhte Siliciumkonzentration im Blut von Implantatträgerinnen (39.09 ng/mL) im Vergleich zu einer von ihnen in dieser Studie untersuchten Kontrollgruppe (25.28 ng/mL) nach⁷³. Die Differenz beträgt etwa 14 ng/mL, dies ist mit den aus den quantifizierten Siloxanen kalkulierten Siliciumwerten vergleichbar.

Lugowski et al. analysieren im Blut und Plasma zum einen Siliciumgesamtgehalte. Zum anderen extrahieren sie diese Proben mit MIBK und ermitteln in diesen Extrakten ebenfalls Siliciumgehalte¹¹⁶. Ihre Untersuchungen zeigen, daß in diesen Proben ein extrahierbarer Siliciumanteil von 1% für Blut und von 7% für Plasma existiert¹¹⁶. In diesen Extrakten sollten

hauptsächlich organische Siliziumverbindungen enthalten sein; jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch anorganische Siliciumverbindungen enthalten sind⁸¹. In ihre Untersuchungen beziehen die Autoren Frauen mit Implantaten und eine Kontrollgruppe ein, jedoch werden keine Angaben gemacht, wie sich die Ergebnisse auf die beiden Gruppen verteilen. Die angestrebte Identifizierung dieser Siliconkomponenten mittels FTIR ist nicht gelungen¹¹⁶.

Abschließend bleibt noch festzuhalten, daß die Zusammensetzung von Elastomerenhülle und Gel, unterschiedlicher Hersteller oder/und Implantatgenerationen, sicherlich Einfluss auf die Freisetzung der Siloxane haben. Da aber die entfernten Implantate für Untersuchungen bezüglich ihrer Siloxanverteilung nicht zugänglich waren, kann dies an dieser Stelle nur vermutet werden.

3.3.2 Siloxane in Brustgeweben

3.3.2.1 Siloxane

Von den drei untersuchten Frauen war jeweils nur eine Fettgewebeprobe zugänglich. Im Fettgewebe der Probandin A, deren Implantat „Siliconbluten“ aufwies, liegt eine signifikant erhöhte Siloxankonzentration im Vergleich zu den Proben der anderen Frauen vor. Silicon ist durch die intakte Implantathülle migriert, hat sich auf der äußeren Implantathülle gesammelt und ist dann in umliegendes Gewebe transportiert worden. Aufgrund des „Siliconblutens“ konnte ein höherer Siloxananteil in das angrenzende Gewebe migrieren. In diesem Fall bestätigt die Siloxananalytik das Ergebnis der histologischen Untersuchung. Die hohen Siloxankonzentrationen im Fettgewebe zeigen, daß die Migration der Siloxane nicht nur auf die Kapsel beschränkt ist, sondern auch in umliegendes Gewebe stattfindet.

Im Fettgewebe von Probandin B und AY ist D6 die Siloxanspezies mit der höchsten Konzentration. D4 war bei der Frau B die Spezies mit der zweithöchsten Konzentration in der Kapsel, dagegen konnte diese Verbindung nicht im Fettgewebe der Frau AY nachgewiesen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Siloxanspeziesverteilung im Fettgewebe als auch in den anderen untersuchten Geweben können keine allgemeingültigen Aussagen über die Verteilung der Siloxane gemacht werden.

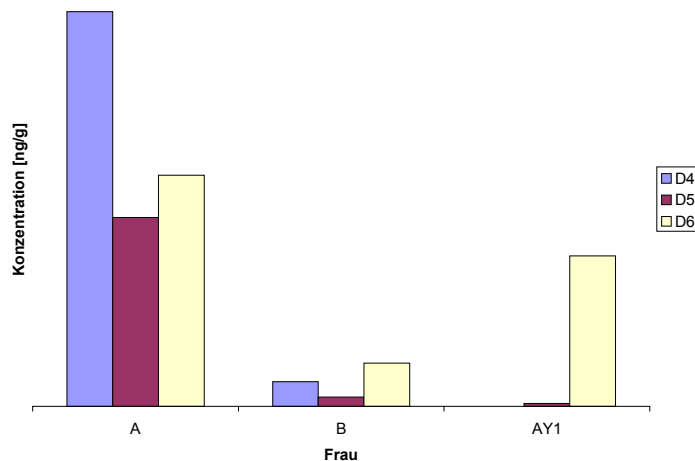


Abbildung 3.7 Siloxanverteilung im Fett der drei Frauen

Obwohl für das Implantat der Patientin B die histologische Untersuchung auf Silicon negativ verlief, es also zunächst keinen Hinweis auf einen Implantatdefekt gab, konnten Siloxane in allen untersuchten Gewebeprobe der Probandin B detektiert werden. Bei Frau B liegen zumindest die Konzentrationen der einzelnen Spezies im Fettgewebe deutlich unterhalb derer der Probandin A. Daher scheint für die histologische Untersuchung auf Silicon zum einen eine höhere Konzentration der Siloxanspezies in Geweben notwendig zu sein. Zum anderen könnte diese Nachweismethode nur auf hochmolekulare Siloxane (Silicon) beschränkt sein.

Infolge dieser Überlegungen migrieren scheinbar nur die niedermolekularen, im speziellen die cyclischen Siloxane, aus der bzw. durch die Implantathülle der Probandin B. Die Hülle ist möglicherweise noch soweit intakt, daß das hochvernetzte Silicongel im Inneren weiterhin festgehalten wird. Jedoch ist ein gewisser Alterungsprozeß, angezeigt durch die Migration der Siloxane in das umliegende Gewebe, mittels GC-MS-Untersuchung diagnostizierbar geworden.

In der Gewebekapsel von Frau AY waren gewebeähnliche Proben (in der Graphik als *innen* bezeichnet) präpariert und analysiert worden. Dies sind die Gewebe, welche am nächsten zum Implantat positioniert waren, was auch an den höchsten Konzentrationen von D4 bis D6 erkennbar ist. Dagegen sind die Konzentrationen der Siloxane in der Kapsel selbst geringer. Die Siloxanverteilung in diesen beiden Geweben ist identisch. Im Gegensatz zu den zuvor vorgestellten Fettproben ist D4 in diesem Gewebe (auch in diesem Fall wurden zwei unterschiedliche Proben präpariert und analysiert) nicht nachweisbar, D6 ist dort höher konzentriert als D5.

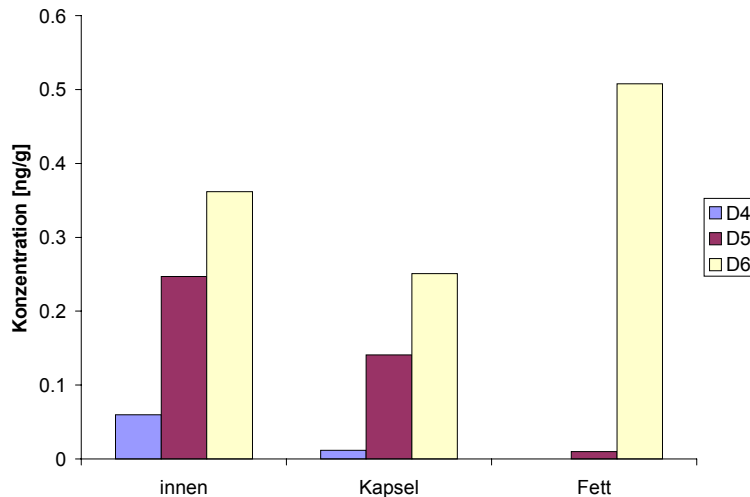


Abbildung 3.8 Siloxanverteilung in den Geweben der Frau AY

In der Kapsel (welche die Siloxane als erste Transporthürde überwinden müssen) der Frau AY ist die Konzentration an D6 geringer als im Fettgewebe. Für diese Frau bedeutet dies, daß D6 schneller aus der Kapsel in das Fettgewebe migriert und sich dort anreichert als die anderen beiden Siloxane.

Abbildung 3.8 zeigt das Chromatogramm des Kapselgewebeextraktes von Frau AY. In der Gewebekapsel von Probandin AY konnten neben den cyclischen Siloxanen D4-D6 auch weitere höhermolekulare Siloxane detektiert werden, die, wie in Kapitel 3.1.2.2 dargelegt, nicht mittels ihrer Fragmentogramme identifiziert werden können. Diese unbekannten Verbindungen waren in allen untersuchten Geweben dieser Frau nachweisbar. Somit migrieren nicht nur niedermolekulare cyclische Siloxane (D4-D6) aus der Inplantathülle sondern auch höhermolekulare Siloxane sind an diesem Transportprozess beteiligt und akkumulieren im Brustgewebe.

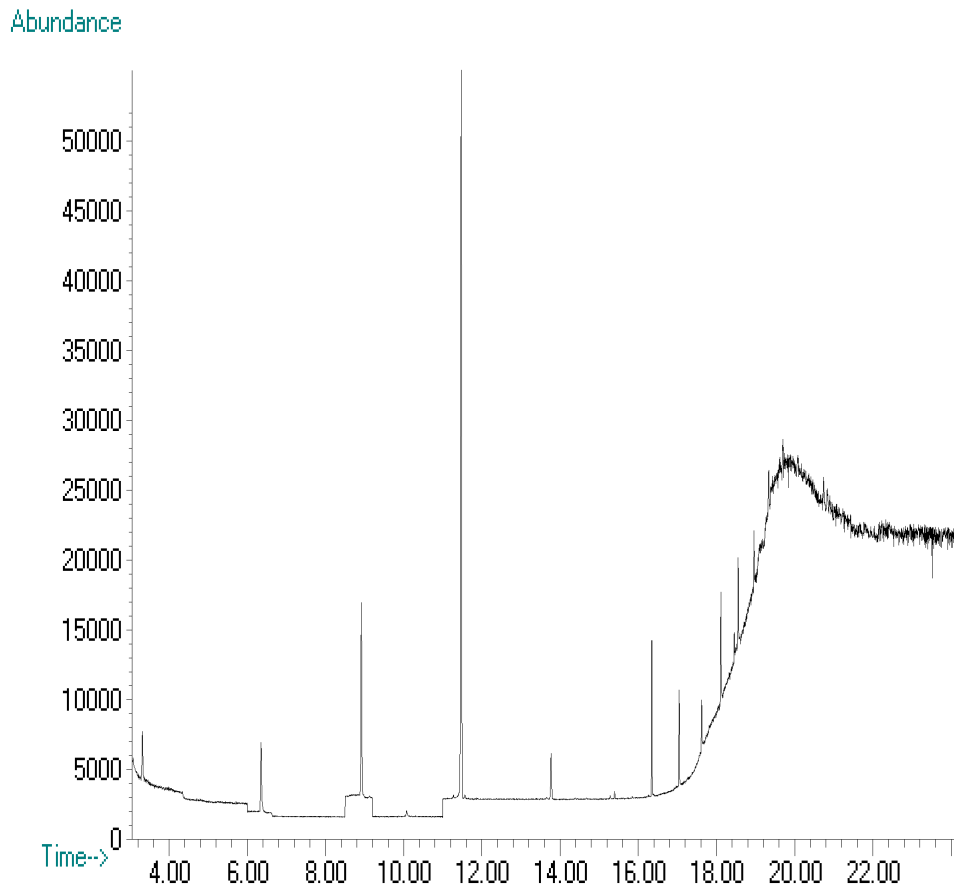


Abbildung 3.9 Analyse des Extraktes der Gewebekapsel von Frau AY

Bei Frau B ist dagegen D5 in der Kapsel geringfügig höher konzentriert als D6, wobei sich dieses Verhältnis im Fettgewebe deutlich umkehrt: Wie bei Frau AY ist hier D6 die Spezies mit der höchsten Konzentration.

Der Einfluß, den die Implantathülle und das Gel auf die zuvor beschriebenen Migrationen und Akkumulationen der Siloxane in zum Implantat benachbartem Gewebe haben können, wurde bis jetzt nicht berücksichtigt. Die Siloxane, welche in den Geweben detektiert wurden, müssen aus dem Gel und/oder der Hülle freigesetzt werden. Möglicherweise können die in den Geweben ermittelten Siloxanverhältnisse aus der Zusammensetzung der Implantate abgeleitet werden.

Zwei der Implantate können der 2. Implantatgeneration (Frau A und B) zugeordnet werden, da sie vor 1985 implantiert wurden. Der Vergleich der Siloxankonzentrationen in Hülle und Gel liefert signifikant geringere Werte für das Implantat mit „Siliconbluten“. Die Implantate

der Frauen B und AY sind zwar beide als intakt eingestuft worden, doch implizierte allein der optische Eindruck des Implantates der Probandin AY, daß dieses im Organismus Veränderungen erfahren haben muß. Die Implantathülle lag nicht mehr eng um das Gel, vielmehr waren Fältelungen erkennbar. Sowohl im Gel als auch in der Hülle sind die gemessenen Siloxankonzentrationen des Implantates mit Faltenbildung geringer als im intakten Implantat der Frau B. Möglicherweise ist die Fältelung der Elastomerenhülle auf eine Migration der Siloxane aus dem Gel und der Hülle in das Kapselgewebe zu erklären.

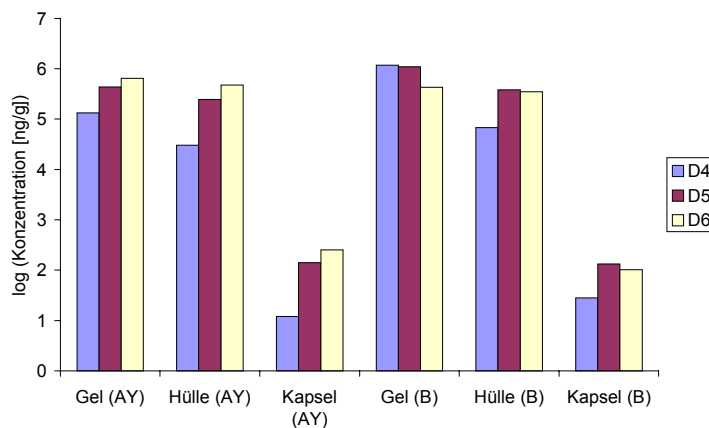


Abbildung 3.10 Siloxanverteilung in Implantat- und Kapselproben der Frauen AY und B

Die Siloxanspeziesverteilung in dem Kapselgewebe der Frau AY entspricht ihrer Verteilung der jeweiligen Implantathülle. Diese Verteilung ist aber nicht im Fettgewebe der Frauen B und AY erkennbar: Bei Frau AY ist D6 im Gel, in Hülle und Kapsel sowie im Fettgewebe die dominierende Spezies. Bei Frau B ist kein Zusammenhang zwischen der Siloxanverteilung in den Implantatmaterialien und den Geweben zu erkennen. Möglicherweise akkumuliert D6 besonders gut in diesem lipophilen Medium. Dem widerspricht jedoch die Verteilung der Siloxane im Fett der Frau A, da hier D4 der Vertreter mit der höchsten Konzentration ist.

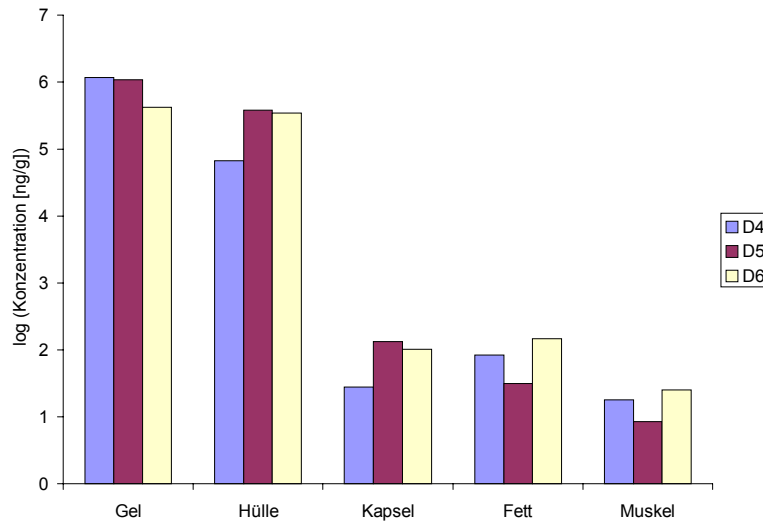


Abbildung 3.11 Siloxanverteilung in Proben der Frau B

Die Gewebekapsel um das Implantat ist jedoch nur eine Zwischenstation für die Siloxanmigration in andere Gewebe. Die Siloxanverteilung in den Kapseln entspricht der in den Hüllen. Die Anreicherung der Siloxane in andere Gewebe, hier Fettgewebe, scheint selektiver abzulaufen, denn die Siloxanverteilung entspricht nicht mehr der in der Hülle. Die hohe Konzentration der Siloxane im Fettgewebe ist auf die lipophile Natur dieser Verbindungen zurückzuführen, insbesondere D6 scheint sich hier anzureichern.

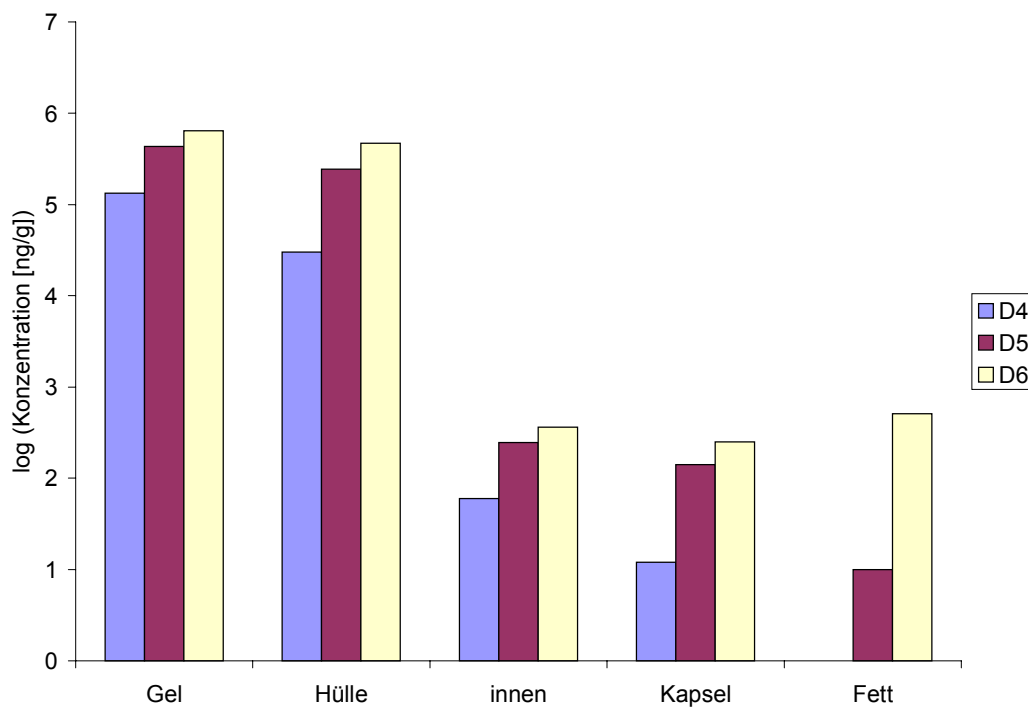


Abbildung 3.12 Siloxanverteilung in Proben der Frau AY

Nach Brandon et al. migrieren niedermolekulare Silicone in das Elastomerennetzwerk der Implantathülle und lagern sich in selbiges ein¹⁷. Dieser Vorgang läßt sich besonders gut bei Frau A an der Verarmung des Silicongels an den Siloxanen und an Frau AY mit ähnlichen Siloxankonzentrationen in Hülle und Gel erkennen. Weiterhin ist die Siloxankonzentration in der Hülle des Implantates der Frau A signifikant geringer als die Konzentrationen in den Hüllen der anderen beiden Frauen. Anscheinend werden diese in das Netzwerk eingelagerten Siloxane permanent aus der Implantathülle in die Kapsel nachgeliefert.

Da die cyclischen Siloxane in den Humangeweben akkumulieren, ist es gut vorstellbar, daß diese Spezies auch an der Zusammensetzung der von Hauser beschriebenen, viskosen Flüssigkeit in Lymphknoten¹²⁰ teilhaben.

3.3.2.2 Silicium und Platin

Da Silicium eine wichtige Rolle im Aufbau des Bindegewebes spielt, ist in dem gebildeten Kapselgewebe der Probandin B erwartungsgemäß die höchste Siliziumkonzentration ermittelt worden. Da das Kapselgewebe der Probandin A nicht untersucht werden konnte, kann dieser Wert leider nicht in Zusammenhang mit dem diagnostizierten Implantatzustand gebracht werden. Der Siliciumgehalt in den beiden Fettgeweben ist nahezu gleich, so daß kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen „Siliconbluten“ aus Implantaten und dem Siliciumgehalt zu bestehen scheint.

Lykissa und Co-Autoren berichten über die Freisetzung von 20-25 µg Platin aus einem intakten 250 g schweren Silicongelimplantat in ein lipidreiches Medium pro Tag¹². Die Detektion von 90 ng/g Platin im Fettgewebe der Frau A bestätigt die Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe, da unter „normalen“ Bedingungen kein Platin in Geweben des Menschen erwartet wird. Dies bestätigt auch die Analyse des Brustgewebes von Frau B in dem kein Platin nachgewiesen wurde. Somit besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Platinnachweis im Brustgewebe und dem defektem Implantat. Die weitere Einordnung des Platinswertes ist nicht möglich, da keine relevanten Untersuchungen aus der Literatur bekannt sind. Eine Verbindung zur Laborstudie von Lykissa et al. herzustellen, ist ebenfalls nicht möglich. Die Autoren müßten hierzu die Gewebekapsel berücksichtigt haben, denn das Platin migriert über die Kapsel in weitere Gewebe.

Die Speziation des Platins wurde bei der Analyse der Gewebe auf Platin nicht berücksichtigt, so daß keine Aussage über eine mögliche Diffusion von Platin als Organoplatinverbindung oder als Silicon-Platin-Komplex, beide postuliert von Lykissa¹², gemacht werden kann.

3.3.2.3 Siloxane und Silicium

Die Studie der Brustgewebe ergab deutliche Konzentrationen der Siloxane D4-D6 im Fettgewebe der Probandin A. In diesem Fall war D4 mit 1332.76 ng/g die Hauptkomponente. Die Kalkulierung des Elementgehaltes Silicium im Fettgewebe dieser Probandin, basierend auf den detektierten Siloxanspezies D4-D6, liefert einen Wert von 1048 ng/g. Demgegenüber wurde ein Gesamtgehalt an Silicium von 28612 ng/g mittels Isotopenverdünnungsanalyse bestimmt. Dies bedeutet, daß weniger als 4% des Gesamtsiliciums im Fettgewebe auf Siloxane zurückzuführen ist.

Der Einsatz des Massenspektrometers im SIM-Modus ermöglicht eine gezielte, sehr empfindliche Extraktanalyse von bekannten Verbindungen. Die Verwendung von Standards ist für die qualitative als auch für die quantitative Analyse notwendig. Die Bestimmung der spezifischen Retentionszeiten höherer Siloxane aus Gemischen ist nicht möglich, da sich diese Verbindungen nicht in ihren Massenfragmentogrammen unterscheiden. Daher kann keine Zuordnung zwischen Retentionszeit und Substanz erfolgen.

Wegen dieser Problematik wurden nach der Elution von D6 die Massenfragmente m/z 429, welche immer Bestandteil von Massenfragmentogrammen höherer Siloxane sind, weiter aufgezeichnet, um höhermolekulare Siloxane zumindest qualitativ nachweisen zu können. Jedoch war in den Extrakten der Gewebeproben von Probandin A und B bei größerer Retentionszeit kein Signal aufgezeichnet worden, so daß dort weitere gaschromatographisch trennbare Siloxane nicht nachgewiesen werden konnten. Höhermolekulare Siloxane waren dagegen in den Extrakten aller untersuchten Gewebeproben der Probandin AY zu erkennen. Möglicherweise war die Konzentration dieser Substanzen in den Geweben dieser Frau höher als bei den anderen beiden Frauen. Die ausgewählten Massenfragmente sind zwar auch für höhere Siloxane charakteristisch, jedoch müssen sie nicht Basisfragment für diese Komponenten sein. Somit werden höhermolekulare Siloxane mit einer geringeren Empfindlichkeit registriert, so daß erst bei höheren Konzentrationen Signale erkannt werden können.

Silicium kann in unterschiedlichen Geweben nachgewiesen werden. Trotzdem wird das Element Silicium als Marker für Siliconkontaminationen im Blut und in Geweben verwendet. Der Fehler für die Analyse des elementaren Siliciums im Fettgewebe der Probandin A ist so hoch wie der aus den gemessenen Siloxanen kalkulierte Siliciumwert. Somit wird es bei der Gesamtsiliciumbestimmung aus Geweben immer schwierig sein, einen Konzentrationsunterschied im Gewebe unter Berücksichtigung des Implantatzustandes zu ermitteln (s. Kap. 2.5.3).

Lugowski et al. berichten über Siliciumgesamtgehalte in Heptan-Extrakten aus getrockneten Bindegewebskapseln, welche mittels Graphitrohr-AAS analysiert wurden, von 25047 $\mu\text{g/g}$ und 13389 $\mu\text{g/g}$ für Implantate vor und nach 1986¹⁰³. Es kann davon ausgegangen werden, daß in den untersuchten Heptan-Extrakten sowohl Siloxane, möglicherweise aber auch hochvernetzte Siliconverbindungen, zu diesem Gesamtgehalt beitragen. Die Gehalte, die mit Hilfe einer Kombination aus organischer Extraktion und elementspezifischer Analyse ermittelt werden, sind aufgrund der Möglichkeit, anorganische Siliciumverbindungen fälschlicherweise mitzuanalysieren, nicht unumstritten⁸¹. Eine an diese Art der Probenvorbereitung anschließende Speziation würde Fehlinterpretationen der erhaltenen Konzentrationen verhindern.

Um die zuvor genannten Ergebnisse von Lugowski et al. mit den Siloxan- und Siliciumwerten zumindest ansatzweise diskutieren zu können, muß der Wassergehalt der nicht getrockneten Gewebe berücksichtigt werden. In der Gewebekapsel der Probandin B, welche keine defekten Implantate in vivo hatte, liefert dies einen geschätzten Gesamtsiliciumgehalt von etwa 7280 $\mu\text{g/g}$, dieser ist 2-3 mal geringer als der von Lugowski et al. gefundene. Diese Unterschiede sind aufgrund der unterschiedlichen Implantatzustände nicht auszuschließen.

Die Gaschromatographie ermöglicht nur die Aussage über eine Gemischzusammensetzung von verdampfenden Siloxanen. In den Extrakten können aber auch Komponenten enthalten sein, welche mittels Gaschromatographie nicht aufgetrennt und damit nicht registriert werden können, z.B. hochsiedende, vernetzte Polydimethylsiloxane. Dies ist ein weiterer Erklärungsansatz für die höheren Gehalte von Lugowski et al. Sollten in den von ihm vermessenen Heptan-Extrakten diese Silicon-Komponenten enthalten sein, werden sie bei direkter Einbringung des Extraktes in den Graphitofen der AAS erfaßt.

Peters und Mitarbeiter bestimmten mittels AAS Siliciumgesamtgehalte im Bereich von 371-88703 $\mu\text{g/g}$ in Kapseln um intakte Implantate¹¹⁸. Der geschätzte Siliciumwert von 7280 $\mu\text{g/g}$ liegt in ihrem ermittelten Konzentrationsbereich.

In einer anderen Studie wurden Brustgewebe von Implantatträgerinnen und einer Kontrollgruppe mittels ICP-OES auf ihre Siliciumgehalte untersucht¹¹⁷. Sogar im Brustgewebe um intakte Implantate konnten Schnur et al. höhere Siliciumkonzentrationen von 7-2995 $\mu\text{g/g}$ ermitteln¹¹⁷. Dies stimmt mit der in der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtung, daß Siloxane aus intakten Silicongelimplantaten migrieren und in den Brustgeweben akkumulieren.

NMR-Untersuchungen an Kapselgewebe um Siliconimplantate ermittelten den PDMS-Anteil in diesen Geweben zu 0.005 bis 9.79 g Si auf 100 g Gewebe¹⁴⁶, d.h. 500-97900 $\mu\text{g/g}$ Silicium wurden in den Kapselgeweben gefunden. Der Einsatz dieser Technik ermöglicht einen reinen PDMS-Nachweis ohne Analyse des Elements Silicium. Verglichen mit der Gesamtsiloxankonzentration dieser Arbeit von etwa 100 $\mu\text{g/g}$ im Kapselgewebe um ein intaktes Implantat, liegen die Konzentrationen dieser Studie sehr hoch. Doch auch hier muß berücksichtigt werden, daß hochmolekulare Polydimethylsiloxane mittels NMR-Technik nachgewiesen werden können. Somit geht die NMR-Technik über die Möglichkeiten der angewandten GC-MS-Methodik hinaus.

3.3.3 Zusammenfassung der untersuchten Humanproben

Der beobachtete Abbau von Silicon in der Leber bedingt zunächst einen Transport dieser, aus einem Implantat austretenden Verbindungen, in dieses Organ. Das Blut- und lymphatische System könnten diese Aufgabe übernehmen. Die Blutuntersuchungen von Frauen mit Silicongelimplantaten zeigten, daß D3 und D4 im Transportsystem einiger Frauen auch noch Jahre nach der Implantatentfernung sowie unabhängig vom Implantatzustand nachweisbar sind. Dies bedeutet, daß die Aufnahme der Siloxane in Makrophagen und der anschließende Transport in die Gewebekapsel und der Übergang ins menschliche Transportsystem ebenfalls nicht abhängig vom Implantatzustand ist. Die evaluierten Siloxankonzentrationen in den Blutproben sind zwar sehr gering, aber dennoch bestimmbar.

Obwohl D3 nicht in den untersuchten Brustgeweben nachgewiesen werden konnte, lag dieses Siloxan im Blut der Frauen vor. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang zwischen den in der Leber beschriebenen Abbauprozessen und dem Nachweis dieser Spezies. Die Degradation von Silicon verläuft über Silanole als Zwischenprodukte bis zum Siliciumdioxid, so daß eine Kondensation der Silanolendgruppen möglich scheint. Die Siloxane werden nicht frei im Blut- oder lymphatischen System transportiert, sondern können weiterhin in den Makrophagen enthalten sein. Die endständigen Silanolgruppen könnten jedoch in dem limitierten Raum, der in den Makrophagen vorhanden ist, kondensieren und damit cyclisieren, so daß D3 gebildet wird.

In der vorliegenden Arbeit ist D3 das Siloxan mit dem höchsten Dampfdruck, so daß eine Freisetzung dieser Substanz auch binnen weniger Stunden postuliert werden könnte. Der Transportmechanismus von Siloxanen/Silicon von der Oberfläche der Implantathülle durch die Gewebekapsel (s. Kap. 2.6) erfolgt nach heutigem Kenntnisstand über Makrophagen. Sind die Siloxane einmal von den Makrophagen aufgenommen, werden sie sicherlich nicht so einfach wieder freigesetzt werden, und mit dem Ausatmen den Organismus verlassen. Vielmehr zeigte eine Tierstudie, daß Siloxane über ein Jahr in Geweben akkumulieren können¹⁰².

Letztendlich ist die Anzahl der untersuchten Proben limitiert gewesen, so daß keine generellen Aussagen über die Siloxankonzentration im Blut von Frauen mit Silicongelprothesen gemacht werden können. Vielmehr müsste eine große Anzahl Freiwilliger untersucht werden, um schlüssige Aussagen machen zu können.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß die cyclischen Siloxane (D4-D6) aus intakten Implantaten in das die Prothese umgebende Kapselgewebe migrieren und unterschiedliche Affinität zu den der Kapsel benachbarten Geweben wie z.B. Fett und Muskel haben. Ein Trend für die Speziesverteilung in diesen Geweben ist bei der geringen Probenanzahl nicht erkennbar.

Aufgrund der untersuchten Humanproben kann ein Transportmechanismus für die Migration der Siloxane im menschlichen Organismus abgeleitet werden: Die Siloxane diffundieren zunächst aus dem Gel in die Implantathülle, in der sie ein Reservoir mit denen des Hüll-elastomeres bilden. Aus der Hülle migrieren sie dann in das Kapselgewebe, durchdringen dieses und können von dort in umliegende Gewebe gelangen oder vom Blut aufgenommen werden und so in diverse Organe wie Leber und Hirn transportiert werden.

3.3.4 Hüllen und Gele explantierter Siliconbrustimplantate

Zunächst werden hier die Ergebnisse aller untersuchten Implantate vorgestellt, dann wird auf die Ergebnisse der größten Prothesengruppe der Fa. Dow Corning eingegangen.

3.3.4.1 Implantatgeneration

Durch die Zusammenfassung aller Meßergebnisse der auf die cyclischen Siloxane D4-D6 untersuchten Hüllen und Gele ohne Berücksichtigung der Hersteller, jedoch unterteilt in die jeweilige Implantatgeneration, ist eine deutliche Unterscheidung dieser beiden Materialien bezüglich ihrer Siloxangehalte zwischen der 1. und 2. sowie zwischen der 1. und 3. Generation möglich.

Ein signifikanter Unterschied in den Mediane der Hüllkonzentrationen der drei Siloxane besteht zwischen der 1. und der 2. sowie der 1. und 3. Implantatgeneration (Mann-Whitney; $0.000 \leq p \leq 0.124$). Wie aus folgender Abbildung erkennbar ist, sind die Unterschiede in den Medianen der Siloxankonzentrationen der 2. und 3. Generation nicht signifikant.

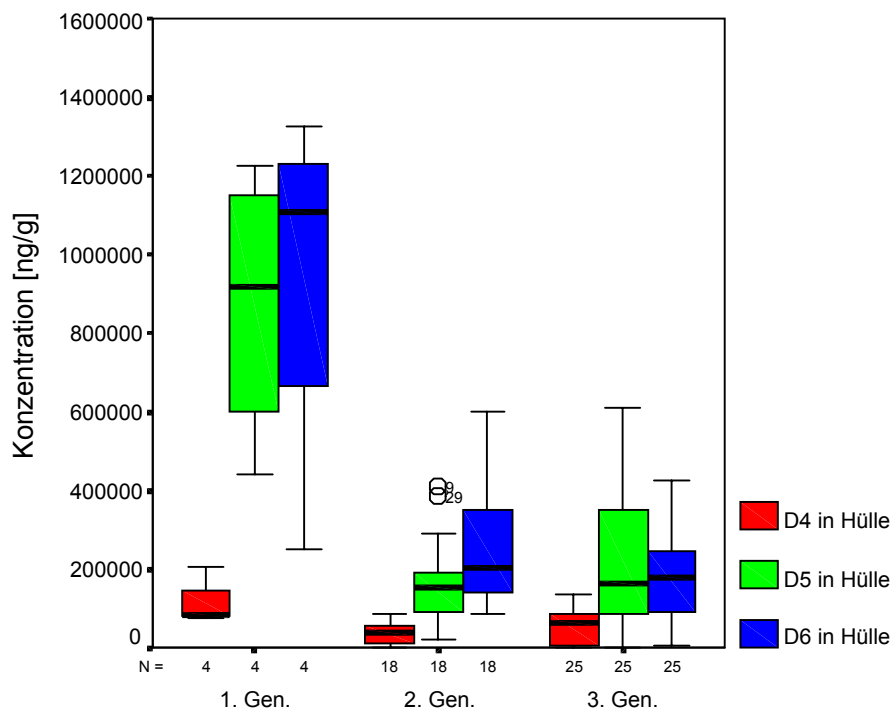


Abbildung 3.13 Siloxanverteilung in Implantathüllen der drei Implantatgenerationen

Die Entwicklung einer neuen Implantatgeneration war die Reaktion der Hersteller auf die bei der vorangegangenen Generation jeweils auftretenden Komplikationen. Hierbei wurden die Implantateigenschaften durch eine Umstellung der Produktionsbedingungen gezielt verändert. Dies wiederum sollte sich in den Konzentrationen der untersuchten Siloxane in den Prothesenmaterialien widerspiegeln.

Die Hüllen der 1. Generation sind die dicksten; die Hüllen der 3. Generation liegen bezüglich ihrer Dicke zwischen denen der 1. und denen der 2. Generation. Wäre die Konzentration der jeweiligen Siloxanspezies nur eine Funktion der Hülldicke, so müßten Unterschiede zwischen allen Generationen auftreten, vorausgesetzt, die Produktionsbedingungen für die Siliconelastomerherstellung wurden nicht stark modifiziert. Ende der 60er Jahre wurde die Siliconherstellung von der Verwendung von Peroxiden auf die platinkatalysierte Technologie umgestellt¹¹. Diese starke Veränderung der Produktionsbedingungen hatte auf den Anteil an unvernetzten Siloxanen Einfluß.

Die Varianzen in den Siloxankonzentrationen der Hüllen der einzelnen Implantathersteller scheinen nicht signifikant zu sein, da bei der zusammenfassenden Betrachtung aller Meßwerte lediglich zwei Ausreißerwerte für D5 (2. Generation) auftraten.

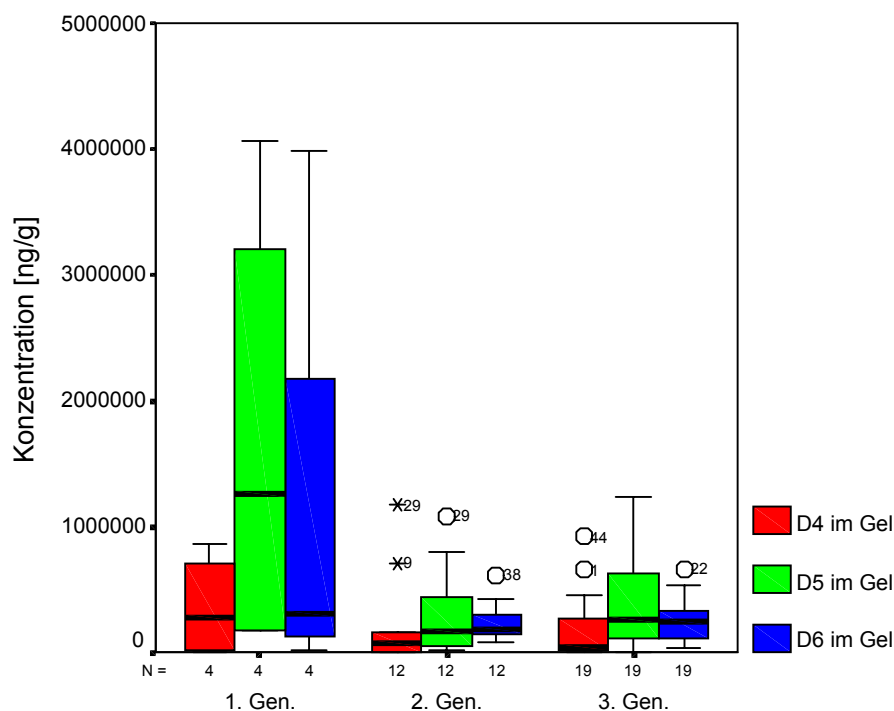


Abbildung 3.14 Siloxanverteilung in Gelen der drei Implantatgenerationen

Die Gele weisen einen höheren Siloxananteil als die Hüllen auf. Jedoch sind in den Gelen vergleichbare Siloxanverteilungen wie in den Hüllen bezüglich der Implantatgenerationen gefunden worden: Hier liegen die Mediane für die Siloxankonzentrationen der 1. Generation zwar höher als die der 2. und 3., welche wie schon bei den Hüllen vergleichbare Werte haben; jedoch ist für die Variable Implantatgeneration kein signifikanter Unterschied in den jeweiligen Siloxanmedianen der hier behandelten Spezies mittels U-Test ermittelbar. Auffällig ist das Auftreten einer größeren Ausreißeranzahl (6 Werte) bei den Gelen.

Bezüglich der Ausreißer, welche in den Boxplots mit einem Stern gekennzeichnet sind, waren keine Auffälligkeiten, wie beispielsweise relativ kurze Implantationszeiten, erkennbar.

Insbesondere für die Prothesen der 2. Implantatgeneration können besonders hohe Siloxankonzentrationen erwartet werden, da in dieser Zeit viskose Gele produziert wurden, die zu 80% aus niedermolekularen Polymeren bestanden¹¹. Der Polymerisierungsgrad ist somit bei den Prothesen der 2. Generation nicht so hoch wie bei denen der 1. und der 3. Generation. Die zum Untersuchungszeitpunkt dennoch vorliegenden gleichen Siloxankonzentrationen in den Prothesen der 2. und 3. Generation können durch die Diffusion der Siloxane durch die intakten Implantathüllen von Prothesen der 2. Generation erklärt werden („Gelbluten“).

3.3.4.2 Hüllen und Gele von Dow Corning

Der Medianwert von D4 in den Hüllen der 1. Generation ist, verglichen mit denen der beiden anderen Siloxane D5 und D6, sehr klein. Der Unterschied zwischen D4 und D5 sowie D4 und D6 ist nach strenger Statistikauswertung nicht mehr signifikant (Mann-Whitney: $p = 0.068$). Die zugrundeliegende Probenanzahl ist mit 4 Proben sehr klein, so daß der aufgezeigte Trend zur Signifikanz durch eine größere Probenanzahl bestätigt werden müßte. Die Mediane von D5 und D6 in der Hülle unterscheiden sich nicht ($p = 1$).

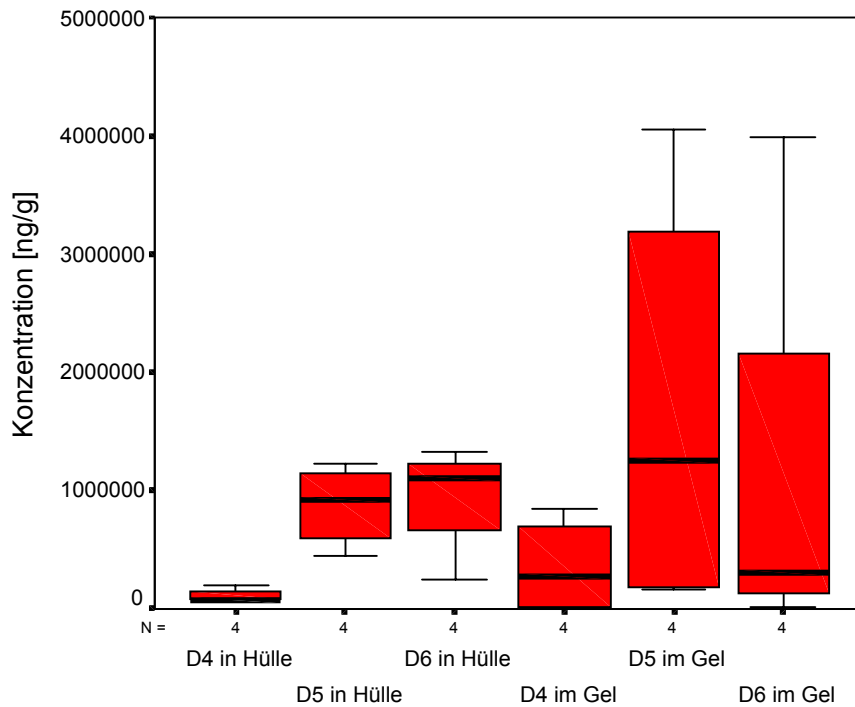


Abbildung 3.15 Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 1. Generation

In den untersuchten Gelen der 1. Implantatgeneration ist eine untypische Konzentrationsverteilung erkennbar, die Konzentration von D6 ist hier geringer als die von D5. Aufgrund der geringeren Flüchtigkeit von D6 gegenüber D5 sollte der Gehalt von D6 im Gel eigentlich höher sein. Ein signifikanter Unterschied könnte lediglich zwischen den Konzentrationen von D4 und D5 vermutet werden (Wilcoxon: $p = 0.068$). Die Siloxankonzentrationen streuen in den Gelen stärker als in den Hüllen. Die Mediane der Konzentration von D4 und D5 liegen nur leicht über denen der Hüllen, wobei der Medianwert von D6 in den Gelen deutlich niedriger ist als in den Hüllen. Auch hier kann die zuvor postulierte konzentrationskontrollierte Diffusion nicht ausgeschlossen werden. Vielmehr erscheint es unwahrscheinlich, daß dieser Prozeß nicht abläuft.

Bei Betrachtung der Siloxanmediane der Dow Corning Hüllen und Gele der 2. Implantatgeneration ist eine leichte Varianz in der Verteilung der Siloxane in Hülle und Gel erkennbar:

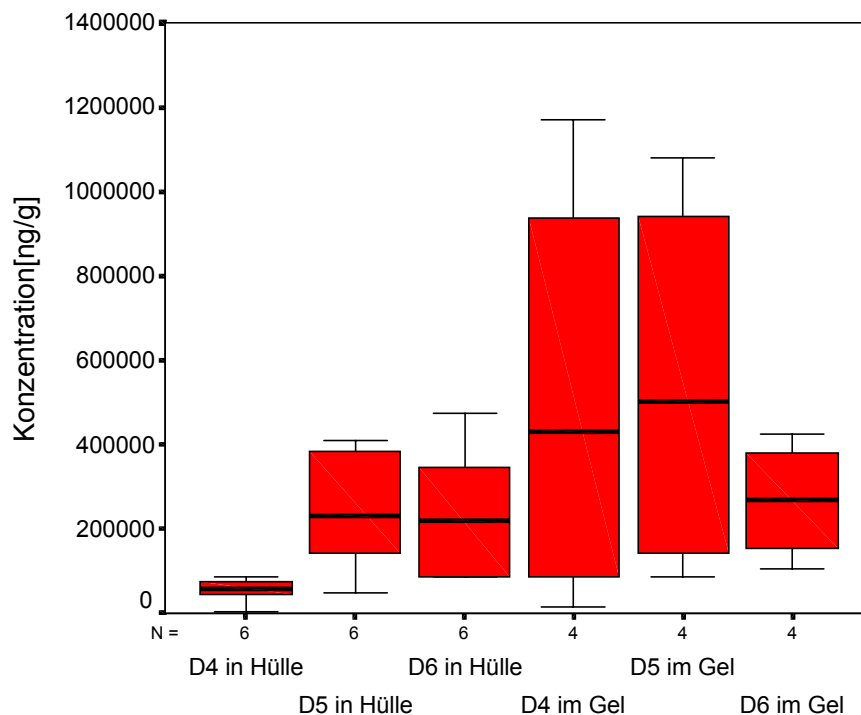


Abbildung 3.16 Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 2. Generation

In den 6 untersuchten Hüllen liegt der Medianwert von D4 unterhalb der entsprechenden Werte von D5 und D6. Der Wilcoxon-Test liefert einen signifikanten Unterschied zwischen D4 und D5 sowie D4 und D6 ($p = 0.028$), jedoch nicht für die höheren Homologen D5 und D6. Dagegen unterscheiden sich die Mediane im Gel nicht signifikant. Auch der Vergleich Hülle/Gel liefert keinen statistischen Unterschied ($p \geq 0.273$) in den Medianen der jeweiligen Siloxankonzentration.

Sowohl für die Hüllen als auch für die Gele der intakten Dow Corning Implantate der 2. Generation können keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Siloxankonzentrationen ermittelt werden, obwohl die Mediane dies vermuten ließen.

Für die untersuchten zusammengehörigen Hüll- und Gelproben des Herstellers Dow Corning der 2. Generation ist keine Abhängigkeit zwischen der Siloxanverteilung und der Implantationszeit erkennbar.

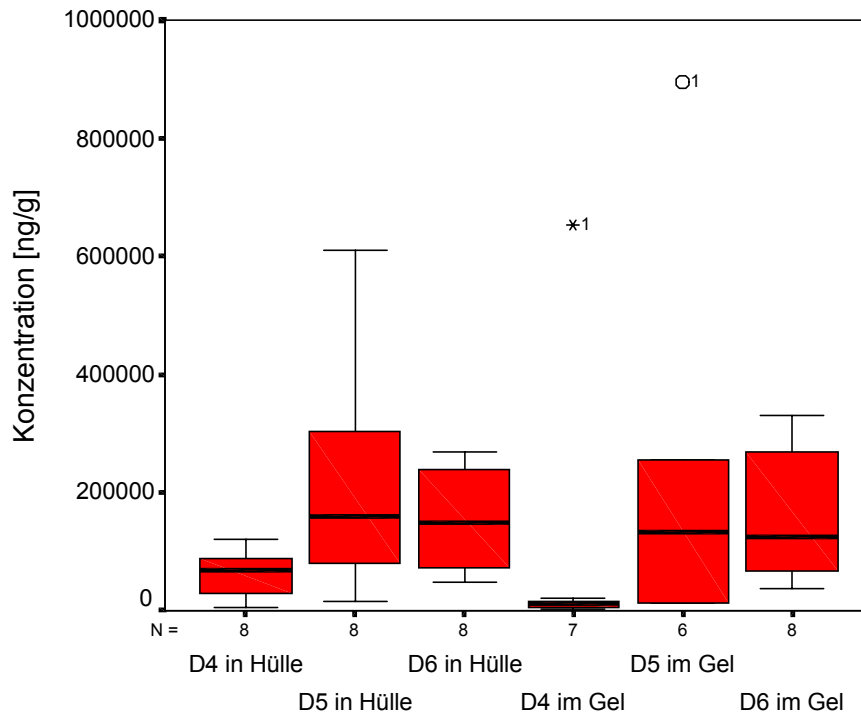


Abbildung 3.17 Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 3. Generation

Bei den Dow Corning Prothesen der 3. Generation fallen die gleichen Medianwerte für die Siloxane D5 und D6 in Hüllen und Gelen auf. Dabei besteht ein signifikanter Unterschied in den Konzentrationsmedianen der Hüllen für D4 und D5 sowie D4 und D6 (Wilcoxon: $p = 0.012$). Dagegen kann in den Gelen nur zwischen den Medianen für D4 und D5 ein signifikanter Unterschied (Wilcoxon: $p = 0.028$) bestimmt werden.

Drei Frauen stellten ihre beiden entfernten Dow Corning Implantate der 3. Generation zur Verfügung. Diese Implantatpaare lieferten sehr ähnliche Siloxankonzentrationen, wogegen die Proben zweier weiterer unterschiedlicher Implantatträgerinnen eine größere Streuung der Werte aufwies.

Dies ist zum einen sicherlich auf die äußeren Umstände bei der Produktion der Gele und Hüllen zurückzuführen. Da die Materialien im großtechnischen Maßstab hergestellt werden, kann eine gewisse Implantatanzahl aus demselben Produktionsansatz produziert werden. Deshalb ist es durchaus vorstellbar, daß zwei unter identischen Bedingungen produzierte, an dieselbe Klinik ausgelieferte Implantate, einer Frau eingesetzt wurden. Ein weiterer Punkt ist

im Individuum selbst zu sehen. Die Konstitution der Patientinnen, und auch ihr Lebensstil, unterscheiden sich sicherlich. Dies kann auch einen Einfluß auf die ablaufenden Transportprozesse haben, die sich wiederum auf die Zusammensetzung der Siloxane in Implantathüllen und -gelen auswirken können.

Eine Tendenz für die Zu- oder Abnahme der Siloxankonzentrationen mit der Implantationszeit ist nicht erkennbar.

Die Eigenschaften der Implantathülle verschlechtern sich laut Brandon et al. mit zunehmender Implantationszeit, was auf die Wanderung der nicht vernetzten Silicone zurückgeführt wird¹⁷. Die niedermolekularen Silicongelkomponenten sollen dabei die Elastomerenhülle anschwellen lassen¹⁴⁷. Im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen konnte entgegen der beiden Literaturstellen keine Abhängigkeit der Siloxankonzentration von der Implantationszeit festgestellt werden. Möglicherweise tragen die untersuchten Siloxane zu den von Brandon beobachteten Eigenschaftsveränderungen der Implantathülle nicht bei.

Untersuchungen von Gelen neuer und explantierter Implantate mittels ²⁹Si-Festkörper-NMR-Spektroskopie ergaben keine Veränderungen der chemischen Struktur des Silicongels über die Implantationszeit. Die Degradation des Implantatgels schließen die Autoren aber aus¹⁴⁸. Eine Veränderung der Siloxankonzentrationen im Laufe der Implantationszeit konnte ebenfalls bei der Untersuchung der Siloxankonzentration in Hülle und Gelen nicht beobachtet werden.

Mittels ²⁹Si-Festkörper-NMR-Spektroskopie konnte neben einem geringen Lipidanteil 10% Silica in den Hüllen nachgewiesen werden¹⁴⁹. Weiterhin wurden Unterschiede in der Zusammensetzung der Hüllen der beiden Firmen Dow Corning und Heyer Schulte erkannt¹⁴⁷. Dagegen zeigte die durchgeführte Untersuchungsreihe zur Bestimmung von Siloxanen in Hüllen und Gelen mittels GC-MS, daß eine sinnvolle Zusammenfassung der Siloxankonzentration ohne Berücksichtigung der Herstellerfirma möglich ist. Die beiden analytischen Methoden untersuchen andere Stoffcharakteristika, woraus die verschiedenen Ergebnisse resultieren.

3.3.4.3 Implantatdefekte

Sehr wahrscheinlich wandern die beweglichen, niedermolekularen Siloxane aufgrund des Konzentrationsgefälles in die Hülle und durchdringen diese auch. Das „Bluten“ von Silicongelimplantaten, obwohl keine makroskopischen Fehler der Hülle, wie z.B. Löcher oder Risse, erkennbar sind, wäre dann die sichtbare Folge dieses Prozesses, der sich durch ein weiteres Konzentrationsgefälle zwischen Hülle und dem das Implantat umgebende Kapselgewebe und weitere Gewebe fortsetzt (s. Kap. 3.3.2). Die im Vergleich zu intakten Implantaten geringeren D4-, D5- und D6-Konzentrationen sowohl in Hüllen als auch in Gelen von Prothesen mit der gesicherten Diagnose „Gelbluten“ bestätigen diese Hypothese (Abb. 3.18).

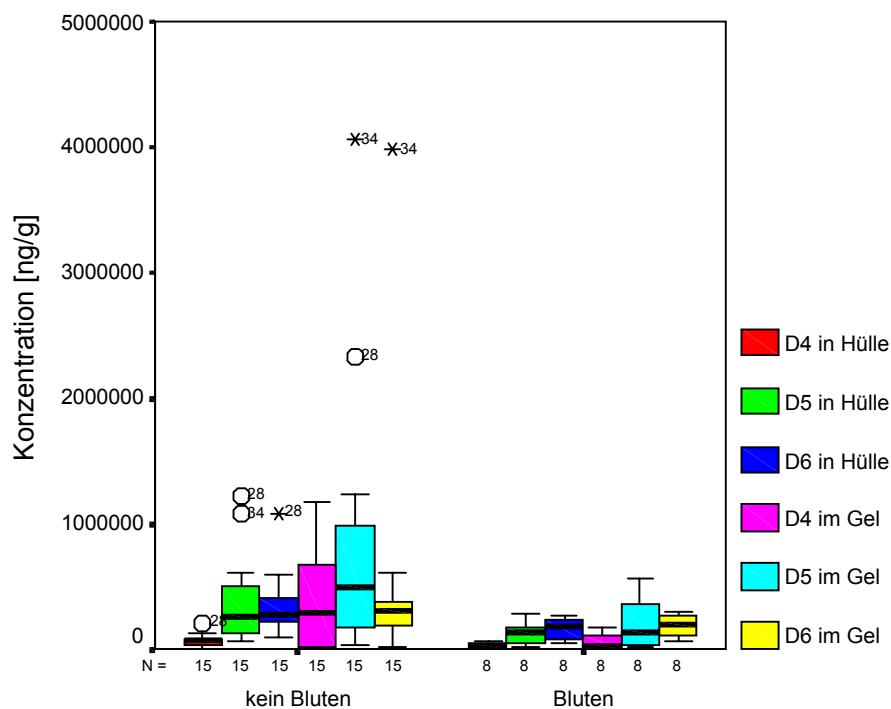


Abbildung 3.18 Siloxanverteilung in allen untersuchten Implantaten mit und ohne Siliconbluten

Jedoch ist dieser beobachtete Unterschied der Siloxankonzentrationen in Hüllen und Gelen zwischen blutenden und nicht blutenden Implantaten unter Berücksichtigung aller Prothesen statistisch nicht signifikant ($0.140 \leq p \leq 0.397$); eine Ausnahme bildet hierbei die Spezies D5 im Gel (Mann-Whitney: $p = 0.095$). Eine größere Probenanzahl oder aber die Berücksichtigung von Hersteller und/oder Implantatgeneration könnte in diesem Fall Klarheit schaffen.

eine gesicherte Aussage über die mögliche Siloxanverteilung in den Hüllen mit diesen Charakteristika zu machen. Trotzdem ist deutlich erkennbar, daß sich die Verteilungen der Siloxane in den Hüllen intakter Implantate von der des blutenden Implantats nur in den Konzentrationen der Siloxanspezies unterscheiden.

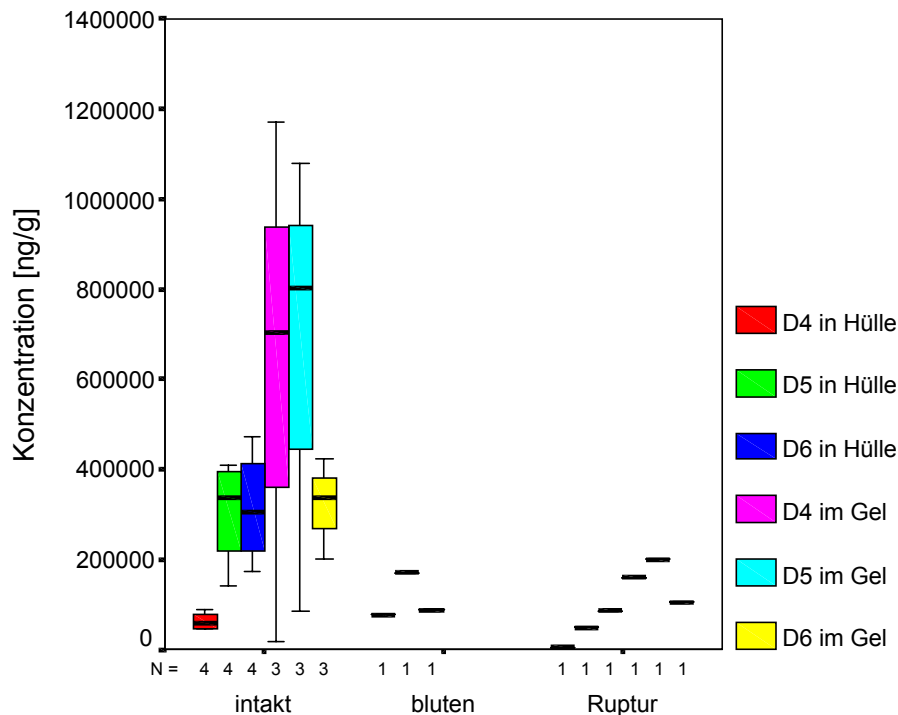


Abbildung 3.20 Siloxanverteilung in Hüllen und Gelen der 2. Generation bei verschiedenen Implantatzuständen

Die ermittelten Hüllkonzentrationen für D5 und D6 des „blutenden“ Implantats sind deutlich geringer als die Mediankonzentrationen der jeweiligen Spezies im intakten Implantat. Die Differenz in den Konzentrationen an Siloxanen in den Hüllen intakter und blutender Implantate ist mit auf das Austreten („Siliconbluten“) der untersuchten Siloxane zurückzuführen. An dieser Stelle müßte der nichtparametrische U-Test angewandt werden, um eine korrekte Aussage über die Konzentrationen der Siloxane in den intakten und „blutenden“ bzw. gerissenen Implantaten machen zu können. Dies ist nicht möglich, da für die Gruppe Ruptur und „Bluten“ lediglich nur jeweils ein Wertepaar vorliegt. Gleiches gilt ebenfalls für die im Anschluß vorgestellten Ergebnisse der Geluntersuchungen.

Die Annahme - abgeleitet aus Abbildung 3.19 - eines statistisch signifikanten Unterschiedes in den Siloxankonzentrationen von D4 und D5 bzw. D4 und D6 in den der intakten Implantathüllen konnte bei strenger Anwendung der Statistik nicht bestätigt werden (Wilcoxon: $p = 0.068$).

Die Konzentrationen der Siloxane im Gel des ruptierten Implantates liegen unterhalb derer der intakten, wobei auch in diesem Fall die Siloxanverteilung identisch ist. Die Verteilung der Siloxanspezies in dieser Hülle weicht jedoch von der in intakten und blutenden Implantaten ab. Eine korrekte Aussage zum Entstehen dieser Siloxankonzentrationen und -verteilungen in Hülle und Gel ist nicht möglich: Zum einen können sie durch Fehler sowie Unregelmäßigkeiten in der Produktion bedingt, zum anderen ein Ergebnis des Einsatzes in den menschlichen Organismus sein.

Auch in der 3. Generation sind die Siloxankonzentrationen bei den „blutenden“ Dow Corning Implantaten kleiner als bei den intakten.

3.3.4.4 Zusammenhang mit dem Nachweis von Silicon in der Leber

Die Diagnostik von Silicon in der Leber ist nur bei sieben an der Studie teilnehmenden Frauen durchgeführt worden, da diese Untersuchung in Deutschland nur im Universitätsklinikum der Westfälischen Wilhelms Universität Münster angeboten wird und die entstehenden Kosten nicht immer von den Krankenkassen getragen werden.

In den Hüll- und Gelproben von Frauen mit Siliconnachweis in der Leber tritt eine andere Siloxanverteilung auf: Die Mediane der Konzentration von D5 in diesen Proben liegen über den entsprechenden Medianwerten von D6. Es besteht kein signifikanter Unterschied in den Siloxankonzentrationen der beiden Frauengruppen sowohl in den Hüllen als auch in den Gelen (Mann-Whintney: $0.140 \leq p \leq 0.397$). Eine Ausnahme ist in diesem Fall D5 in den Gelen ($p = 0.09$), welches bei Frauen mit Silicon in der Leber signifikant erhöht ist.

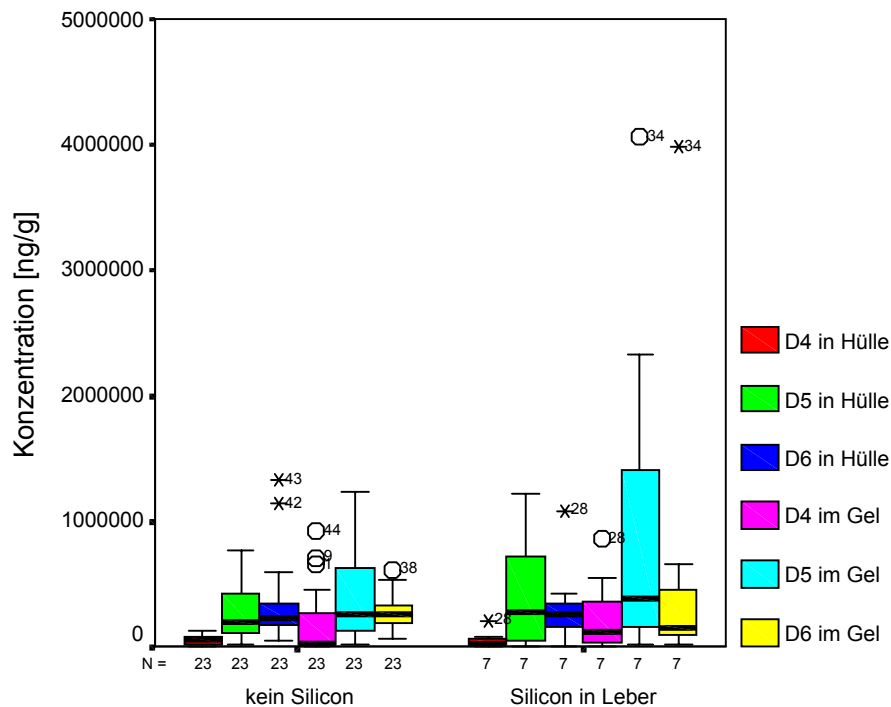


Abbildung 3.21 Siloxanverteilung in allen untersuchten Implantaten mit und ohne Siliconnachweis in der Leber

Auch bei der Betrachtung von Frauen mit Prothesen des Herstellers Dow Corning treten ebenfalls diese auffälligen Siloxanverteilungen in Hülle und Gel beim Siliconnachweis in der Leber auf:

Je höher die Konzentration an mobilen Siloxanen im Gel ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß diese Substanzen durch die Implantathülle in den Körper gelangen und in Organen wie der Leber, die eine Filterfunktion im Organismus übernimmt, angereichert werden. Der vor allem bei den Frauen mit Silicon in der Leber auftretende große Siloxankonzentrationsbereich im Gel kann produktionsbedingte Ursachen haben und Grundlage für die Siliconanreicherung in der Leber sein.

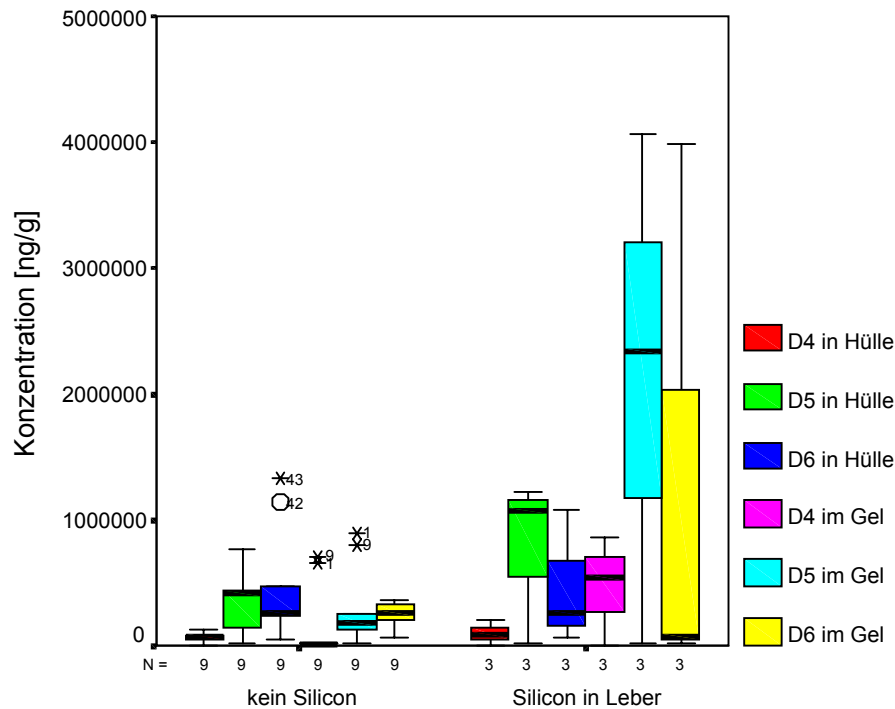


Abbildung 3.22 Siloxanverteilung in Implantathüllen und -gelen der Fa. Dow Corning beim Siliconnachweis in Leber

Bei zwei Frauen mit Dow Corning Implantaten der 1. Generation konnte Silicon in der Leber nachgewiesen werden. Die statistische Auswertung dieser Daten ergab einen Zusammenhang zwischen D4 im Gel und dem Siliconnachweis in der Leber der Frauen. Die berechnete Korrelation für D5 im Gel und Silicon in der Leber ist mit 0.927 sehr hoch, jedoch ist sie nicht auf dem 0.05ten bzw. 0.01ten Niveau (beidseitig) signifikant.

Lediglich bei einer Frau mit Dow Corning Implantaten der 2. Generation konnte Silicon in der Leber nachgewiesen werden. Auch in dieser Hülle lag die Konzentration von D5 über der von D6, das Gel war nicht verfügbar.

Anders als bei den Dow Corning Implantaten der 1. und 2. Generation sind bei Implantaten der 3. Generation keine unterschiedlichen Verteilungen der Siloxanmediane in Hüllen und Gelen von Frauen mit Siliconnachweis in der Leber erkennbar. Allerdings sind auch hier bei Patientinnen mit Silicon in der Leber die Konzentrationen, und damit die Mediane, in den untersuchten Hüllen und Gelen geringer, jedoch ergibt sich kein strenger statistisch signifikanter Unterschied in den Siloxankonzentrationen (Mann-Whitney: $p > 0.070$) für diese beiden Gruppen.

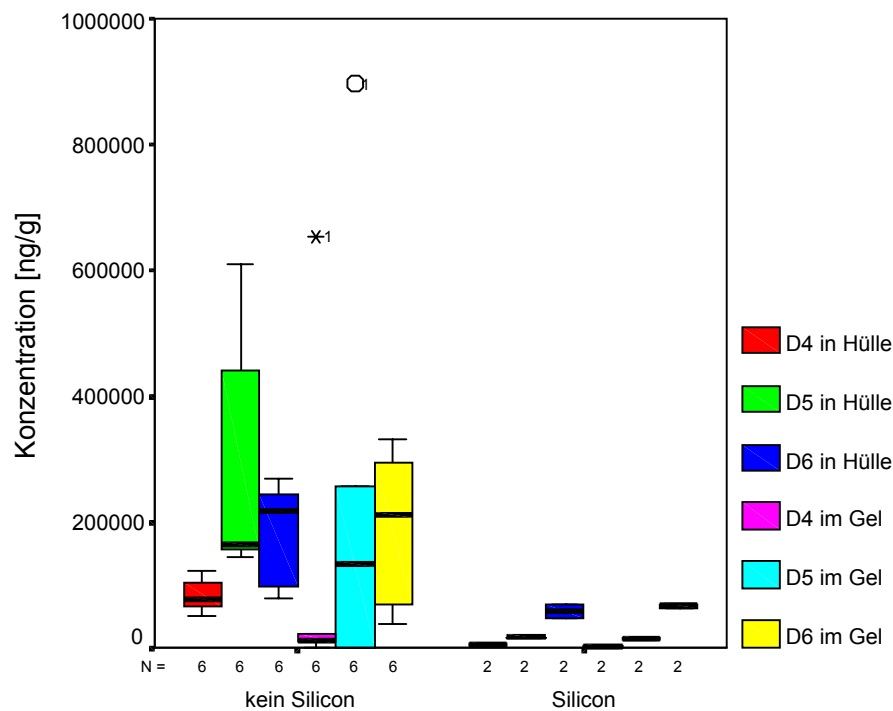


Abbildung 3.23 Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 3. Generation von Frauen mit Silicon in der Leber

3.3.4.5 Zusammenfassung

Der erwartete Unterschied in den Siloxankonzentrationen der Hüllen und Gele für den jeweiligen Hersteller kann nicht beobachtet werden; vielmehr lassen sich die Konzentrationen der Siloxane für die einzelnen Generationen zusammenfassen. Die signifikanten Unterschiede in den Siloxankonzentrationen der 1. Generation zu der 2. und 3. Generation sind durch drastische Änderungen in der Produktionstechnologie erklärbar.

Bei Dow Corning Implantaten der 1. und 2. Generation waren die Siloxankonzentrationen in den Gelen gegenüber denen in den Hüllen erhöht, dennoch war kein statistischer Unterschied in den Konzentrationen der Siloxane mittels entsprechender Tests nachweisbar. Auch liefert der Vergleich Hülle/Gel der Dow Corning Implantate der 3. Generation keine signifikanten Unterschiede in den Siloxanmedianen der Konzentrationen (Wilcoxon: $p = 0.20-0.89$).

Die Siloxankonzentrationen in Hüllen und Gelen der 2. und 3. Implantatgeneration zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney: $p > 0.20$). Dagegen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in den Hüllkonzentrationen für D5 und D6 ($p = 0.008$), sowie in den Gelkonzentrationen für D5 ($p = 0.048$) für die 1. und 3. Implantatgeneration ermittelt.

Bei der Diagnose "Siliconbluten" sind die Konzentrationen der untersuchten Siloxane im Vergleich zu intakten Implantaten in Hüllen und Gelen in allen drei Implantatgenerationen geringer. Die Siloxane diffundieren aus dem Gel in die Implantathülle und von dort weiter in umliegendes Gewebe (s. Kap. 3.3.2, S. 72).

In den Implantathüllen sowie -gelen von Frauen, in deren Leber Silicon nachgewiesen werden konnte, ist D5 die höchstkonzentrierteste Spezies. Weiterhin sind die Konzentrationen aller analysierten Siloxane in diesen Proben gegenüber den Proben der Implantatträgerinnen ohne Silicon in der Leber stark erhöht. Ein Grund hierfür könnte in den herstellungsbedingten, überdurchschnittlich hohen Konzentrationen an unvernetztem Material, dessen typische Vertreter die Siloxane sind, zu finden sein. Bei der Leberspektroskopie handelt es sich um eine Methode mit einer relativ hohen Nachweisgrenze, so daß in der Leber große Stoffmengen an Siliconen oder Siloxanen akkumuliert sein müssen. Erst wenn die Konzentrationen der mobilen Siloxanen in der Prothese aufgrund produktionstechnischer Schwankungen stark erhöht sind und damit diese Substanzen in höheren Konzentrationen aus dem Implantat migrieren, können sie in der Leber detektiert werden.

3.3.5 Verhalten von Silicongelimplantaten in einer Tierstudie

3.3.5.1 Modellimplantate aus Silicongel

Im Vergleich zur unimplantierten Hülle sind die Konzentrationen der Siloxane D4-D6 bei Hüllen mit dreimonatiger Implantationszeit erhöht. Zu diesem Effekt könnte der verwendete Siliconkautschukkleber, welcher zum Zusammenkleben des Modellimplantates verwendet wurde und eine sehr hohe Konzentration an den untersuchten Siloxanen enthielt, beitragen. Um diesen Einfluß gering zu halten, sind die Hüllproben immer im möglichst weitem Abstand zu den Implantatnähten der zusammengeklebten Hüllen genommen worden. Eine Migration der Klebersiloxane in das Elastomer kann allerdings nicht ausgeschlossen werden.

Ein anderer Erklärungsansatz ist der beobachtete Effekt der Siloxaneinlagerung in Hüllen¹⁷: Brandon et al. haben einen Anstieg an aus der Implantathülle extrahierbaren Siloxanen mit steigender Implantationsdauer ermittelt. Die Siloxane migrierten aus dem Gel in die Hülle des Implantates und besetzten Freiräume im Elastomerengitter.

Nach sechs Monaten Implantationszeit treten diese Effekte in den Hintergrund und die Siloxankonzentrationen in diesen Hüllen liegen unterhalb der Ausgangskonzentrationen. Wie aus der folgenden Abbildung hervorgeht, nehmen die Konzentrationsmediane für D5 und D6 zwischen dem 3. und dem 6. Implantationsmonat signifikant ab (Mann-Whitney; $p = 0.008$).

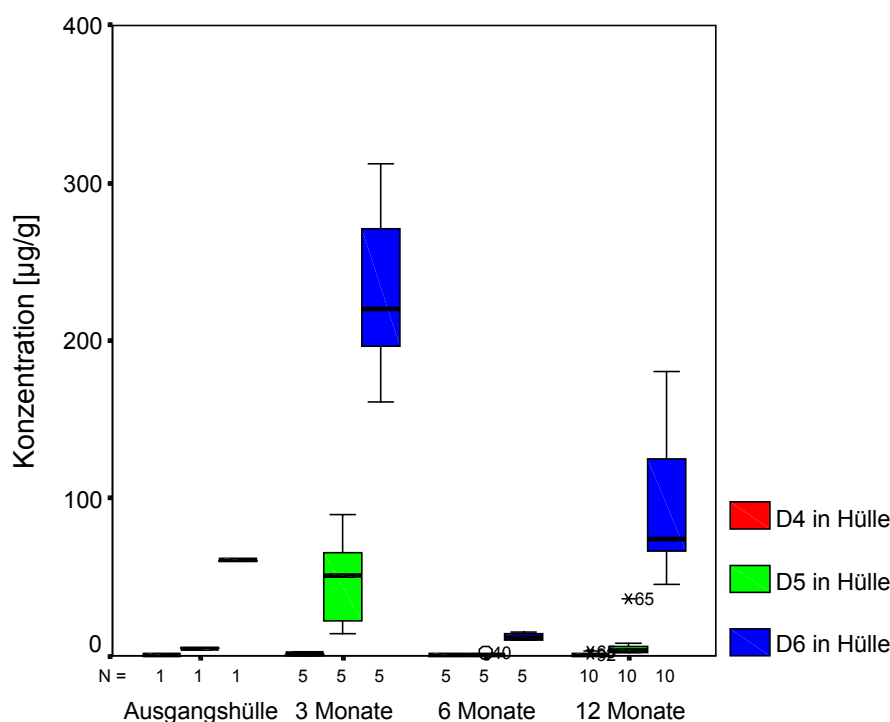


Abbildung 3.24 Siloxankonzentrationen in mit Silicon gefüllten Siliconhüllen (keine Bestrahlung)

Die mobilen Siloxane diffundieren mit zunehmender Implantationszeit aus der Implantathülle hinaus, so daß diese an cyclischen Verbindungen verarmt. Für die Implantate mit zwölfmonatiger Implantation werden weiterhin fallende Siloxankonzentrationen erwartet. Denn je länger die Implantate im Organismus eingesetzt sind, um so mehr Siloxane sollten aus der Hülle in die das Implantat umgebende Gewebekapsel migriert sein. Dem zu Folge würde die Hülle an Siloxanen verarmen. Es ist jedoch erkennbar, daß D5 ($p = 0.04$) und D6 ($p = 0.04$) gegenüber den Konzentrationsmedianen der 6 Monatsgruppe signifikant erhöht sind.

Für die Siloxankonzentrationen in den Hüllen der Tiere, welche zusätzlich noch bestrahlt wurden, um so eine typische Brustkrebsnachbehandlung zu simulieren, sind für die zwölfmonatige Implantation ebenfalls höhere Siloxanmediane für D5 und D6 ermittelt worden (s. Abb. 3.25).

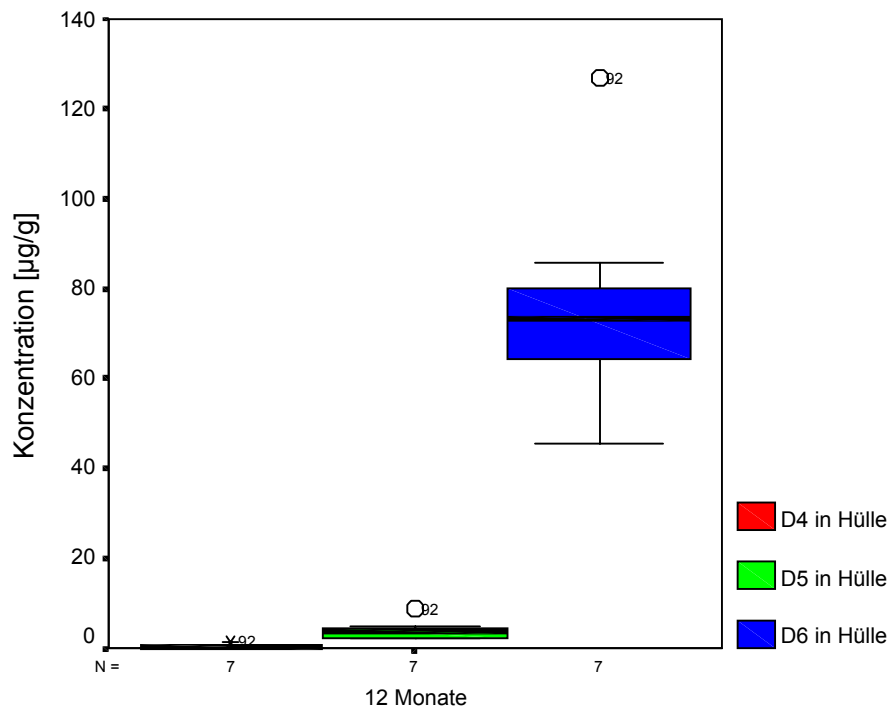


Abbildung 3.25 Siloxankonzentrationen in mit Silicon gefüllten Siliconhüllen nach zwölfmonatiger Implantationsdauer (mit Bestrahlung)

Die Bestrahlung der Tiere mit Implantaten hat auf die Siloxankonzentration in der Hülle offenbar keinen Einfluß, da kein signifikanter Unterschied in den jeweiligen Siloxanmedianen mit und ohne Bestrahlung besteht (Mann-Whitney: $p > 0.111$). Außerdem ist der beschriebene Siloxankonzentrationsanstieg in beiden Hüllgruppen (mit und ohne Bestrahlung) beobachtbar.

3.3.5.2 Modellimplantate aus kohäsivem Silicongel

Seit einigen Jahren wird anstelle des herkömmlichen Silicon, kohäsives Silicon als Füllmaterial in Silicongelimplantaten verwendet. Durch die Schnittfestigkeit dieses Materials soll das Auslaufen des Gels in den Organismus bei Ruptur der Hülle verhindert werden. Untersuchungen mit diesem Füllmaterial liegen zur Zeit noch nicht vor.

Die zuvor schon bei den mit Silicon gefüllten Hüllen beobachtete Zunahme, gefolgt von einer Abnahme der Siloxankonzentrationen mit fortschreitender Implantationszeit wird ebenfalls bei den mit kohäsivem Silicon gefüllten Hüllen beobachtet. Hier ist allerdings auch ein Konzentrationsabfall der Siloxane zwischen dem 6 und 12 Monat erkennbar (s. Abb. 3.21).

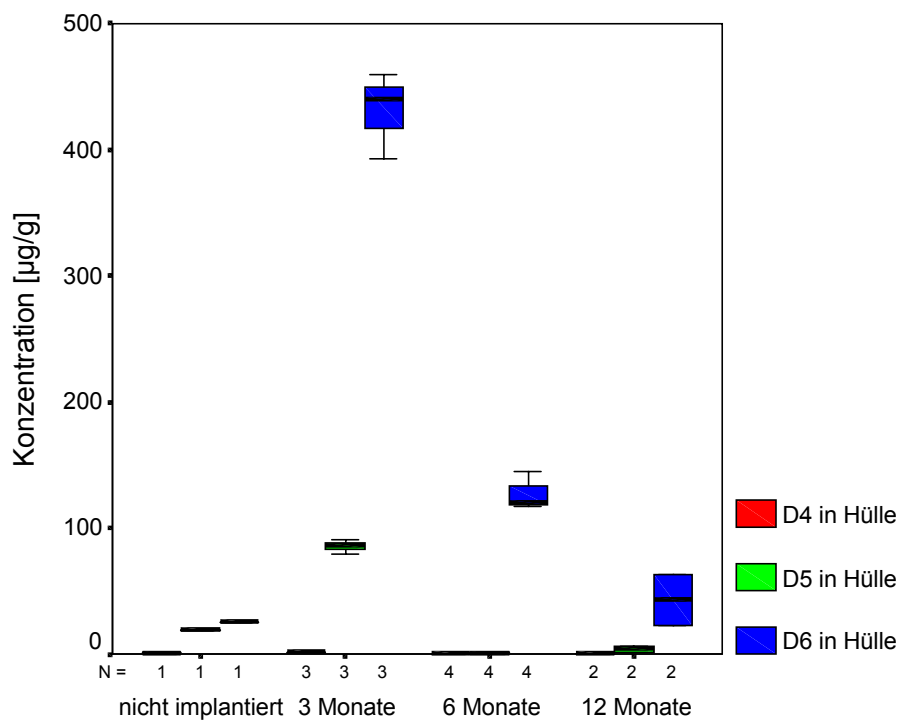


Abbildung 3.26 Siloxankonzentrationen in mit kohäsivem Silicon gefüllten Siliconhüllen (keine Bestrahlung)

Die signifikante Abnahme in der Konzentration der Siloxanmediane vom 3. zum 6. Monat ($p = 0.057$), kann nicht auch zwischen den Werten der anderen beiden Monatsgruppen (3 und 12). berechnet werden ($p = 0.2$). Dagegen ist eine deutliche Konzentrationsverringering in der Hülle nur noch für D6 zwischen dem 6 und 12 Implantationsmonat erkennbar. Jedoch standen auch bei den mit kohäsivem Silicon gefüllten Implantaten für die Implantationszeit 12 Monate nur 2 Hüllen für Untersuchungen zur Verfügung.

3.3.5.3 Zusammenfassung

Sowohl bei den Modellimplantaten mit Silicongel als auch bei denen mit kohäsivem Silicon als Füllmaterial findet ein Anstieg der Siloxankonzentration in den untersuchten Hüllen statt. Jedoch verhalten sich diese beiden Implantattypen bezüglich der cyclischen Siloxane nach 3 Monaten in vivo unterschiedlich:

In den Hüllen der mit kohäsivem Silicon gefüllten Implantate ist die Tendenz der fallenden Siloxangehalte ab dem dritten Implantationsmonat zum zwölften -monat bei D6 erkennbar. Dagegen steigt in den Hüllen der Siliconmodellimplantate mit Silicon als Füllmaterial die Siloxankonzentration zwischen dem sechsten und zwölften Implantationsmonat erneut an. Dies könnte auf die Migration der Siloxane aus dem Gel in die Hülle erklärt werden. Möglicherweise ist der erste Siloxankonzentrationsanstieg auf die Siloxane des verwendeten Siliconkleber zurückzuführen. Demnach würden zunächst die Klebersiloxane aus der Hülle in das umliegende Gewebe migrieren. Erst nach längerer Implantationszeit tritt die Migration der Gelsiloxane in die Hülle ein, so daß die Siloxankonzentration wieder ansteigt.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mobile Siloxane in biologischen Matrices (Blut und Gewebe) sowie in „Biomaterialien“ (Silicongelimplantate) nachgewiesen. Die hierzu eingesetzte Analysenmethode GC-MS gilt im industriellen Bereich als etablierte Methode für die Siloxananalytik, jedoch hat sie sich noch nicht im selben Maß für Untersuchungen von Siliconkontaminationen aus Silicongelimplantaten in biologischen Matrices durchgesetzt. Die Bestimmungsgrenze der zu untersuchenden Siloxane lag bei 2 pg/ μ L (Injektionsmethode), so daß mit diesem Verfahren im SIM-Modus Spurenanalytik betrieben werden konnte.

Die Migration der niedermolekularen, cyclischen Siloxane D3-D6 aus einem intakten Silicongelimplantat in ein lipidreiches Medium und ihre Fähigkeit zur Akkumulation in diversen Geweben sind aus Labor- und Tierstudien bekannt. Daher sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob diese Spezies in biologischen Matrices nachweisbar sind und ob sie weiterhin mit der Alterung von Silicongelimplantaten in Zusammenhang stehen.

Die Optimierung der Probenvorbereitung mit Spikeversuchen für den Nachweis von cyclischen Siloxanen aus Plasma und Vollblut zeigte, daß eine nahezu quantitative Extraktion (80-90%) möglich ist. Lediglich für D3 waren die Wiederfindungsraten deutlich geringer.

Die Anzahl der untersuchten Humanproben ist zu gering für statistisch abgesicherte, allgemeingültige Aussagen und erlaubt keine Übertragung der Ergebnisse auf alle Implantatträgerinnen. Vielmehr soll diese Arbeit neue analytische Ansätze zum Nachweis von Siliconkontaminationen aufzeigen.

Üblicherweise wird versucht, Siliconkontaminationen im Blut oder Geweben von Implantatträgerinnen mittels elementspezifischer (Silicium)Analyse nachzuweisen. Allerdings existiert kein "Normalwert" für dieses Element im Blut und in Geweben. Hinzu kommt, daß die Siliciumkonzentration in Abhängigkeit von der Ernährung und vom Lebensalter stark schwankt. Diese Schwankung beträgt ein Vielfaches von den durch die Siloxane beigetragenen Anteil am Siliciumgesamtwert. Somit ist Silicium als Tracer für Siliconkontaminationen in diesen Matrices nicht geeignet.

D3-D6 konnten weder im Plasma noch im Vollblut von Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Jedoch wurden die anthropogenen Siloxane in diesen Probenmatrizes von Frauen mit Silicongelimplantaten nachgewiesen. Die Konzentration von D3 lag im Plasma im Bereich von 6 bis 12 ng/mL und im Vollblut zwischen 20 und 28 ng/mL. D4 konnte im Plasma mit 14 bis 50 ng/mL und im Vollblut mit 79 bis 92 ng/mL nachgewiesen werden. Die höheren Homologen D5 und D6 konnten nur in einer Probe detektiert werden. Jedoch lassen die ermittelten Siloxankonzentrationen in Plasma und Blut keinen Zusammenhang mit Implantatstatus, Implantationszeit oder Zeitspanne nach Explantation erkennen.

In Kapseln und Geweben um Siliconprothesen wurde dagegen ein Zusammenhang zwischen Siloxankonzentration und Implantatstatus gefunden. Sogar aus intakten Implantaten war die Migration der Siloxane in das das Implantat umgebende Kapselgewebe nachweisbar. Die Siloxankonzentrationen in den diversen Geweben lagen zwischen 9 und 1333 ng/g. Insbesondere im Kapselgewebe entsprach die Anreicherung der Siloxane ihrer Verteilung in den Implantathüllen. Je weiter die Gewebe vom Implantat entfernt waren, desto verschiedener waren die Siloxanverteilungen. Eine Anreicherungstendenz für die Gewebe konnte aufgrund der geringen Probenanzahl nicht nachgewiesen werden.

In dieser Arbeit wurden die Extrakte der diversen biologischen Matrizes mit GC-MS im SIM-Modus vermessen. Eine Absicherung und damit gute Ergänzung dieser Meßergebnisse könnte mit einem elementspezifischen Detektor wie dem AED, der ebenfalls mit einem Gaschromatographen gekoppelt wird und damit die Durchführung von Speziesanalytik erlaubt, erzielt werden. Weiterhin könnte die Aufgabe der Extrakte mit einem cool-on Column-Injektor direkt auf die Chromatographiesäule oder mit einem Kaltaufgabesystem, welches die Injektion größerer Extraktvolumina durch Lösungsmittelentfernung erlaubt, eine Verbesserung der Bestimmungsgrenze für die cyclischen Siloxane ermöglichen.

Die Charakterisierung unbekannter Siloxane in Geweben war mit der zur Verfügung stehenden apparativen Ausstattung nicht möglich. Hierzu müßte zum einen nach der Separation eine sehr schonende Ionisierung der Substanzen erfolgen, damit das Molekülion erzeugt wird und zum anderen ein Massenspektrometer verwendet werden, welches große Fragmente registrieren kann.

Die Abbauprodukte der Siloxane, die Silanole, sind in dieser Arbeit unberücksichtigt geblieben. Der Abbau von Silicon wird in der Literatur nur in der Leber beschrieben, jedoch ist das Lebergewebe nicht so leicht zugänglich wie eine Blutprobe. Vielmehr ist dies mit einem chirurgischen Eingriff verbunden, der medizinisch nicht notwendig ist. Im Gegensatz hierzu steht die Explantation von vermutlich defekten Implantaten, in deren Verlauf dann Kapsel- und Brustgewebe zugänglich werden. Die Untersuchungen von Blut und Gewebe könnten aber auf den Nachweis von Silanolen ausgeweitet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Kombination der Siloxanspeziesanalytik mit der elementspezifischen Detektion von Silicium und Platin zum Nachweis von Siliconkontaminationen in humanen Geweben erfolgreich eingesetzt werden.

Die Untersuchung von explantierten Silicongelprothesen verschiedener Hersteller liefert die Möglichkeit der Zusammenfassung der untersuchten Siloxane über alle Implantathersteller in der jeweiligen Implantatgeneration. Ein Einfluß der Implantationszeit auf die Siloxankonzentration in der Elastomerenhülle und dem Gel ist nicht erkennbar. Beim Auftreten der Implantatdefekte „Siliconbluten“ und Ruptur konnten geringere Siloxankonzentrationen in Hüllen und Gelen dieser Implantate im Vergleich zu intakten der gleichen Generation nachgewiesen werden. Demnach sind die Siloxane D4-D6 mit am „Siliconbluten“ beteiligt. Weiterhin waren die Konzentrationen aller analysierten Siloxane in Hüll- und Gelproben der Frauen mit Silicon in der Leber gegenüber denen ohne Silicon in der Leber stark erhöht.

Mit den hier beschriebenen Ergebnissen lassen sich folgende Transportvorgänge für Siloxane im Organismus postulieren: Die mobilen Siloxane migrieren aus dem Gel in die Implantathülle. Von dort migrieren sie durch die Hülle und können bei „Siliconbluten“ auf der Hülle auch visuell nachgewiesen werden. Von der Implantathülle können die Siloxane dann von Makrophagen aufgenommen und in das umliegende Kapselgewebe und in die weiter entfernten Gewebe transportiert werden. Weiterhin ist der Übergang der Siloxane in das lymphatische und Blutsystem aus diesen Geweben möglich.

5 Literatur

- 1 Blocksma, R.
"Experience with Dimethylpolysiloxane Fluid in Soft Tissue Augmentation"
Plastic and Reconstructive Surgery **48**, 564-567 (1971)
- 2 Capozzi, A.; Du Bou, R.; Pennisi, V. R.
"Distant Migration of Silicone Gel from a Ruptured Breast Implant"
Plastic and Reconstructive Surgery **62**, 302-303 (1978)
- 3 Garusi, C.; Petit, J. Y.; Rietjens, M.; Cassano, E.
"Silicone Granulomas: 30 Years after Injection of Fluid Silicone for Breast and Inner
Tigh Augmentation - A Possible Case of Human Adjuvant Disease"
European Journal of Plastic Surgery **21**, 147-150 (1998)
- 4 Pitanguy, I.; Mayer, B.; Mariz, S.; Salgado, F.
"Zur Anwendung von flüssigen Polydimethylsiloxanen"
Laryngologie Rhinologie Otologie **67**, 72-75 (1988)
- 5 Kessler, D. A.
"The Basis of the FDS's Decision on Breast Implants"
The New England Journal of Medicine **326**, 1713-1715 (1992)
- 6 Truong, L. D.; Cartwright, J.; Goodman, M. D.; Woznicki, D.
"Silicone Lymphadenopathy associated with Augmentation Mammoplasty"
The American Journal of Surgical Pathology **12**, 484-491 (1988)
- 7 Sergott, T. J.; Limoli, J. P.
"Human Adjuvant Disease, possible Autoimmune Disease after Silicone Implantation:
A Review of the Literature, Case Studies, and Speculation for the Future"
Plastic and Reconstructive Surgery **78**, 104-114 (1986)
- 8 Yoshida, S. H.; Chang, C. C.; Teuber, S. S.; Gershwin, M. E.
"Silicon and Silicone: Theoretical and Clinical Implications of Breast Implants"
Regulatory Toxicology and Pharmacology **17**, 3-18 (1993)

- 9 Borenstein, D.
"Siliconosis: A Spectrum of Illness"
Seminars in Arthritis and Rheumatism **24**, 1-7 (1994)
- 10 Fourtou J. (Berichterstatte(r)in)
"Bericht über die für zulässig erklärten Petitionen betreffend Silikonimplantate"
(Petition 0470/1998 und 0771/1998)
Europäisches Parlament, 29. Mai 2001
- 11 Peters, W.
"Current Status of Breast Implant Survival Properties and the Management of the
Women with Silicone Gel Breast Implants"
Canadian Journal of Plastic Surgery **8**, 54-67 (2000)
- 12 Lykissa, E. D.; Kala, S. V.; Hurley, J. B.; Lebovitz, R. M.
"Release of Low Molecular Weight Silicones and Platinum from Silicone Breast
Implants"
Analytical Chemistry **69**, 4912-4916 (1997)
- 13 Barker, D. E.; Retsky, M. I.; Schultz, S.
"Bleeding" of Silicone from Bag-gel Breast Implants and its Clinical Relation to
Fibrous Capsule Reaktion"
Plastic and Reconstructive Surgery **61**, 836-841 (1978)
- 14 Pfeleiderer, B.; Garrido, L.
"Migration and Accumulation of Silicone in the Liver of Women with Silicone Gel-
Filled Breast Implants"
Magnetic Resonance in Medicine **33**, 8-17 (1995)
- 15 Semple, J. L.; Lugowski, S. J.; Baines, C. J.; Smith, D. C.; McHugh, A.
"Breast Milk Contamination and Silicone Implants: Preliminary Results Using Silicon
as a Proxy Measurement for Silicone"
Plastic and Reconstructive Surgery **102**, 528-533 (1998)
- 16 Adams. Jr., W. P.; Robinson. Jr., J. B.; Rohrich, R. J.
"Lipid Infiltration as a Possible Biologic Cause of Silicone Gel Breast Implant Aging"
Plastic and Reconstructive Surgery **101**, 64-68 (1998)

- 17 Brandon, H. J.; Young, V. L.; Jerina, K. L.; Wolf, C. J.
"Analysis of Explanted Silicone/Silica Composite Breast Implants"
Advanced Composites Letters **9**, 115-123 (2000)
- 18 Kösters, R.; Vieluf, D.; Kiehn, M.; Sommerauer, M.; Kähler, J.; Baldus, S.; Meinertz, T.; Hamm, C. W.
"Nickel and Molybdenum Contact Allergies in Patients with Coronary In-Stents Restenosis"
The Lancet **356**, 1895-1897 (2000)
- 19 Hackenbroch, V.
"Endlager Mensch"
Der Spiegel - Der Spiegel Online **12**, (2001)
- 20 Wieberg, E.
"Das Silicium"
in: Lehrbuch der Anorganischen Chemie, Wieberg, N. (Hrsg.), 91.-100. verb. und stark erw. Aufl., de Gruyter, Berlin, S. 728-787 (1985)
- 21 LeVier, R. R.; Harrison, M. C.; Cook, R. R.; Lane, T. H.
"What is Silicone?"
Journal of Clinical Epidemiology **48**, 513-517 (1995)
- 22 Lee, K. P.; Kelly, D. P.
"The Pulmonary Response and Clearance of Ludox Colloidal Silica after a 4-Week Inhalation Exposure in Rats"
Fundamental and Applied Toxicology **19**, 399-410 (1992)
- 23 Rosenbruch, M.
"Inhalation of Amorphous Silica: Morphological and Morphometric Evaluation of Lung Associated Lymph Nodes in Rats"
Experimental and Toxicologic Pathology **44**, 10-14 (1992)
- 24 Feldner, K.
"Chemie und Technologie der Direktsynthese"
in: Silicone Chemie und Technologie, Koerner, G.; Schulze, M.; Weis, J. (Hrsg.), Vulkan-Verlag, Essen, S. 9-22 (1989)

- 25 Burkhardt, J.
"Chemie und Technologie der Polysiloxane"
in: Silicone Chemie und Technologie, Koerner, G.; Schulze, M.; Weis, J. (Hrsg.),
Vulkan-Verlag, Essen, S. 23-37 (1989)
- 26 Wrobel, D.
"Struktur und Eigenschaften von heißvulkanisierenden Siliconkautschuken"
in: Silicone Chemie und Technologie, Koerner, G.; Schulze, M.; Weis, J. (Hrsg.),
Vulkan-Verlag, Essen, S. 65-79 (1989)
- 27 Lane, T. H.; Burns, S. A.
"Silica, Silicon and Silicones.... Unraveling the Mystery"
in: Current Topics in Microbiology and Immunology: Immunology of Silicones, Potter,
M.; Rose, N. R. (Hrsg.) S. 3-12 (1996)
- 28 Wick, M.; Kreis, G.; Kreuzer, F.-H.
"Silicone"
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Bartholomi, E.; Biekert, E.;
Hellmann, H; Ley, H.; Weigert, W. M.; Weise, E. (Hrsg.), 4., Neubearb. und erw.
Auflage, Band **21**, S. 511-541 (1982)
- 29 Hadden, W. E.
"Silicone Breast Implants: A Review"
Australasian Radiology **42**, 296-302 (1998)
- 30 Peters, W. J.; Smith, D.; Lugowski, S.
"Failure Properties of 352 explanted Silicone-Gel Breast Implants"
Canadian Journal of Plastic Surgery **4**, 55-58 (1996)
- 31 van Rappard, J. A. H.; Sonneveld, G. J.; Borghouts, J. M. H. M.
"Pressure Resistance of Breast Implants as a Function of Implantation Time"
Annals of Plastic Surgery **21**, 566-569 (1988)
- 32 Barker, J. L.; Bartels, J. J.; Douglas, W. M.
"Closed Compression Technique for Rupturing a contracted capsule around a Breast
Implant"
Plastic and Reconstructive Surgery **58**, 137-141 (1976)

- 33 Laughlin, R. A.; Raynor, A. C.; Habal, M. B.
"Complications of Closed Capsulotomies after Augmentation Mammoplasty"
Plastic and Reconstructive Surgery **60**, 362-363 (1977)
- 34 Eisenberg, H. V.; Bartels, J. J.
"Rupture of Silicone Bag-gel Breast Implant by Closed Compressive Capsulotomy"
Plastic and Reconstructive Surgery **59**, 849-850 (1977)
- 35 Peters, W. J.
"The Rupture of Silicone-gel Breast Implants"
Annals of Plastic Surgery **33**, 462-463 (1994)
- 36 Middleton, M. S.
"Magnetic Resonance Evaluation of Breast Implants and Soft-tissue Silicone"
Topics in Magnetic Resonance Imaging **9**, 92-137 (1998)
- 37 James, S. E.; Tarr, G.; Butterworth, M. S.; McCarthy, J.; Butler, P. E.
"Silicone in the Sputum after Rupture of Calf Implantat"
Journal of the Royal Society of Medicine **94**, 133-134 (2001)
- 38 Bergman, R. B.; van der Ende, A. E.
"Extrudation of Silicone through the Envelope of Gel-filled Prostheses: An In Vitro Study"
British Journal of Plastic Surgery **32**, 31-34 (1979)
- 39 Yu, L. T.; LaTorre, G.; Marotta, J.; Batich, C.; Hardt, N. S.
"In Vitro Measurement of Silicone Bleed from Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **97**, 756-764 (1996)
- 40 Batich, C.; de Palma, D.; Marotta, J.; Latorre, G.; Hardt, N. S.
"Silicone Degradation Reactions"
in: Current Topics in Microbiology and Immunology: Immunology of Silicones, Potter, M.; Rose, N. R. (Hrsg.), Springer-Verlag, New York, S. 13-23 (1996)
- 41 Haggard, W. O.; Lemons, J. E.; Mays, J. W.; Prince, C. W.
"Investigation of Cullular Response to the Components of Silicone Gel Sheetting"
Transactions ot the Society for Biomaterials **19**, 280 (1993)

- 42 de Camara, D. L.; Sheridan, J. M.; Kammer, B. A.
"Rupture and Aging of Silicone Gel Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **91**, 828-834 (1993)
- 43 Caffee, H.
"Discussion: Rupture and Aging of Silicone Gel Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **91**, 835-836 (1993)
- 44 Gorczyca, D. P.; de Bruhl, N. D.; Ahn, C. Y.; Hoyt, A.; Sayre, J. W.; Nudell, P.;
McCombs, M.; Shaw, W. W.; Bassett, L. W.
"Silicone Breast Implant Ruptures in an Animal Model: Comparison of
Mammography, MR Imaging, US and CT"
Radiology **190**, 227-237 (1994)
- 45 Berg, W. A.; Caskey, C. I.; Hamper, U. M.
"Single- and Double-Lumen Silicone Breast Implant Integrity: A Prospective
Evaluation of MR and US Criteria"
Radiology **197**, 45-52 (1995)
- 46 Gorczyca, D. P.; Sinha, S.; Ahn, C. Y.
"Silicone Breast Imaging In Vivo: MR Imaging"
Radiology **185**, 407-410 (1992)
- 47 Worton, E. W.; Seifert, L. N.; Sherwood, R.
"Late Leakage of Inflatable Silicone Breast Prostheses"
Plastic and Reconstructive Surgery **65**, 302-306 (1980)
- 48 Nelson, G. D.
"Complications from the Treatment of Fibrous Capsular Contracture of the Breast"
Plastic and Reconstructive Surgery **66**, 969-970 (1980)
- 49 Gruber, R. P.; Friedman, G.
"The Pressures Generated by Closed Capsulotomies of Augmented Breast"
Plastic and Reconstructive Surgery **62**, 379-380 (1978)
- 50 Eklund, G. W.; Busby, R. C.; Miller, S. H.; Job, J. S.
"Improved Imaging of the Augmented Breast"
American Journal of Roentgenology **151**, 469-473 (1988)

- 51 Petro, J. A.; Klein, S. A.; Niazi, Z. B. M.; Salzberg, C. A.; Byrne, D.
"Evaluation of Ultrasound as a Tool in the Follow-up of Patients with Breast Implants:
A Preliminary Prospective Study"
Annals of Plastic Surgery **32**, 580-587 (1994)
- 52 Harris, K. M.; Gannott, A. G.; Shestak, K. C.; Losken, H. W.; Tobin, H.
"Silicone Implant Rupture: Detection with US"
Radiology **187**, 761-768 (1993)
- 53 Everson, L. I.; Parantainen, H.; Detlie, T.; Stillman, A. E.; Olson, P. N.; Landis, G.;
Foshager, M. C.; Cunningham, B.; Griffiths, H. J.
"Diagnosis of the Breast Implant Rupture: Imaging Findings and Relative Efficiencies
of Imaging Techniques"
American Journal of Roentgenology **163**, 57-60 (1994)
- 54 Gorczyca, D. P.; de Bruhl, N. D.; Mund, D. F.; Bassett, L. W.
"Linguine Sign at MR Imaging: Does it Represent the Collapsed Silicone Implant
Shell?"
Radiology **191**, 576-577 (1994)
- 55 Reynolds, H. E.; Buckwalter, K. A.; Jackson, V. P.; Siwy, B. K.; Alexander, S. G.
"Comparison of Mammography, Sonography, and Magnetic Resonance Imaging in the
Detection of Silicone-gel Breast Implant Rupture"
Annals of Plastic Surgery **33**, 247-257 (1994)
- 56 Weizer, G.; Malone, R. S.; Netscher, D. T.; Walker, L. E.; Thornby, J.
"Utility of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography in Diagnosing Breast
Implant Rupture"
Annals of Plastic Surgery **34**, 352-361 (1995)
- 57 Pfleiderer, B.
"Silikonimplantate aus einem wissenschaftlichen Blickwinkel"
in: Fortschritt und Fortbildung in der Medizin, Bundesärztekammer (Hrsg.), Band 22,
Deutscher Ärzteverlag, Köln, S. 135-147 (1998/99)

- 58 Berg, W. A.; Caskey, C. I.; Hamper, U. M.; Anderson, N. D.; Chang, B. W.; Sheth, S.; Zerhouni, E. A.; Kuhlman, J. E.
"Diagnosing Breast Implant Rupture with MR Imaging, US and Mammography"
Radio-Graphics **13**, 1323-1336 (1993)
- 59 Feng, L.-J.; Amini, S. B.
"Analysis of Risk Factors associated with Rupture of Silicone Gel Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **104**, 955-963 (1999)
- 60 Young, V. L.; Riolo Nemecek, J.; Schwartz, B. D.; Phelan, D. L.; Watson Schorr, M.
"HLA Typing in Women with Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **96**, 1497-1519 (1995)
- 61 Kumagai, Y.; Shiokawa, Y.; Medsger, T. A.; Rodnan, G. P.
"Clinical Spectrum of Connective Tissue Disease after Cosmetic Surgery"
Arthritis and Rheumatism **27**, 1-12 (1984)
- 62 Solomon, G.
"A Clinical and Laboratory Profile of Symptomatic Women with Silicone Breast Implants"
Seminars in Arthritis and Rheumatism **24**, 29-37 (1994)
- 63 Spiera, R. F.; Gibofsky, A.; Spiera, H.
"Silicone Gel filled Breast Implants and Connective Tissue Disease: An Overview"
Journal of Rheumatology **21**, 239-245 (1994)
- 64 Shoaib, B. O.; Patten, B. M.; Calkins, D. S.
"Adjuvant Breast Disease: An Evaluation of 100 Symptomatic Women with Breast Implants or Silicone Fluid Injections"
The Keio Journal of Medicine **43**, 79-87 (1994)
- 65 Sanchez-Guerrero, J.; Schur, P. H.; Sergent, J. S.; Liang, M. H.
"Silicone Breast Implants and Rheumatic Disease: Clinical, Immunologic, and Epidemiologic Studies"
Arthritis and Rheumatism **35**, 158-168 (1994)

- 66 Gabriel, S. E.; O'Fallon, W. M.; Kurland, L. T.; Beard, C. M.; Woods, J. E.; Melton, L. J.
"Risk of Connective-Tissue Disease and Other Disorders after Breast Implantation"
The New England Journal of Medicine **330**, 1697-1702 (1994)
- 67 Winther, J. F.; Bach, F. W.; Friis, S.; Blot, W. J.; Mellekjaer, L.; Kjoller, K.; Hogsted, C.; McLaughlin, J. K.; Olsen, J. H.
"Neurologic Disease among Women with Breast Implants"
Neurology **50**, 951-955 (1998)
- 68 Winther, J. F.; Friis, S.; Bach, F. W.; Mellekjaer, L.; Kjoller, K.; McLaughlin, J. K.; Lipworth, L.; Blot, W. J.; Olsen, J. H.
"Neurological Disease among Women with Silicone Breast Implants in Denmark"
Acta Neurologica Scandinavia **103**, 93-96 (2001)
- 69 Lytle, N. W.
"Trace Analysis Involving Silicones"
in: Analytical Chemistry of Silicones, Smith, A. L. (Hrsg.), John Wiley & Sons, New York, S. 471-483 (1991)
- 70 Mauras, Y.; Riberi, P.; Cartier, F.; Allain, P.
"Increase in Blood Silicon Concentration in Patients with Renal Failure"
Biomedicine **33**, 228-230 (1980)
- 71 Teuber, S. S.; Saunders, R. L.; Halpern, G. M.; Brucker, R. F.; Conte, V.; Goldman, B. D.; Winger, E. E.; Wood, W. G.; Gershwin, M. E.
"Elevated Serum Silicon Levels in Women with Silicone Gel Breast Implants"
Biological Trace Elements Research **48**, 121-130 (1995)
- 72 Peters, W.; Smith, D. C.; Lugowski, J. Z.; McHugh, A.; Baines, C. J.
"Do Patients with Silicone-Gel Breast Implants have elevated Levels of Blood Silicon compared with Control Patients?"
Annals of Plastic Surgery **34**, 343-347 (1995)

- 73 King, E. J.; Stacy, B. D.; Holt, P. F.; Yates, D. M.; Pickles, D.
"The Colorimetric Determination of Silicon in the Micro-analysis of Biological Material and Mineral Dusts"
The Analyst **80**, 441-453 (1955)
- 74 Jankowiak, M. E.; LeVier, R. R.
"Elimination of Phosphorus Interference in the Colorimetric Determination of Silicon in Biological Material"
Analytical Biochemistry **44**, 462-472 (1971)
- 75 Austin, J. H.; Rinehart, R. W.
"A Colorimetric Method for the Microdetermination of Silicon in the Presence of Excess Phosphorus"
Microchemical Journal **17**, 670-676 (1972)
- 76 Roberts, N. B.; Williams, P.
"Silicon Measurement in Serum and Urine by Direct Current Plasma Emission spectrometry"
Clinical Chemistry **36**, 1460-1464 (1990)
- 77 Marco-Franco, J. E.; Torres, V. E.; Nixon, D. E.; Wilson, D. M.; James, E. M.; Bergstralh, E. J.; McCarthy, J. T.
"Oxalate, Silicon and Vanadium in Acquired Cystic Kidney Disease"
Clinical Nephrology **35**, 52-58 (1991)
- 78 Bercowy, G. M.; Vo, H.; Rieders, F.
"Silicon Analysis in Biological Specimens by direct current Plasma-Atomic Emission Spectroscopy"
Journal of Analytical Toxicology **18**, 46-47 (1994)
- 79 D'Haese, P. C.; Shaheen, F. A.; Huraib, S. O.; Djukanovic, L.; Polenkovic, M. H.; Spasovski, G.; Shikole, A.; Schurgers, M. L.; Daneels, R. F.; Lamberts, L. V.; Van Landeghem, G. F.; de Broe, M. E.
"Increased Silicon Levels in Dialysis Patients due to High Silicon Content in the Drinking Water, Inadequate Water Treatment Procedures, and Concentrate Contamination: a Multicentre Study."
Nephrology **10**, 1838-1844 (1995)

- 80 Lugowski, S. J.; Smith, D. C.; Lugowski, J. Z.; Peters, W.; Semple, J. L.
"A Review of Silicon and Silcone Determination in Tissue and Body Fluids"
Fresenius Journal of Analytical Chemistry **360**, 486-488 (1998)
- 81 Vavic-Vlasak, B. A.; Thomson, M.; Smith, D. C.
"Silicones and their Determination in Biological Matrices"
The Analyst 121, 53R-63R (1996)
- 82 van Dyck, K.; Robberecht, H.; van Cauwenbergh, R.; Deelstra, H.; Arnaud, J.;
Willemyns, L.; Benijts, F.; Centeno, J. A.; Taylor, H.; Soares, M. E.; Ferreira, M. A.;
D'Haese, P. C.; Lamberts, L. V.; Knapp, G.; Lugowski, S. J.; Moens, L.; Riondato, J.;
Van Grieken, R.; Claes, M.; Verheyen, R.; Clement, L.; Uytterhoeven, M.
"Spectrometric Determination of Silicon in Food and Biological Samples: An
interlaboratory Trial"
Journal of Analytical Atomic Spectrometry **15**, 735-741 (2000)
- 83 Klemens, P.; Heumann, K. G.
"Development of an ICP-HR-IDMS Method for Accurate Determinations of Silicon
Traces in Biological and Clinical Samples"
Fresenius Journal of Analytical Chemistry, im Druck (2001)
- 84 Smith, A. L.; Parker, R. D.
"Trace Analysis Involving Silicones"
in: Analytical Chemistry of Silicones, Smith, A. L. (Hrsg.), John Wiley & Sons, New
York, S. 71-95 (1991)
- 85 Lipp, E. D.; Smith, A. L.
"Infrared, Raman, Near-infrared, and Ultraviolet Spectroscopy"
in: Analytical Chemistry of Silicones, Smith, A. L. (Hrsg.), John Wiley & Sons, New
York, S. 305-345 (1991)
- 86 Horner, H. J.; Weiler, J. E.; Angelotti, N. C.
"Visible and Infrared Spectroscopic Determination of Trace Amounts of Silicones in
Foods and Biological Materials"
Analytical Chemistry **32**, 858-861 (1960)

- 87 Frick, R.; Baudisch, H.
"Physico-chemical Determination of Intravascular Silicone in Brain and Kidney"
Beiträge Pathologie **149**, 39-46 (1973)
- 88 Garrido, L.; Pfeiderer, B.; Jenkins, B. G.; Hulka, C. A.; Kopans, D. B.
"Migration and Chemical Modification of Silicone in Women with Breast Protheses"
Magnetic Resonance in Medicine **31**, 328-330 (1994)
- 89 Pfeiderer, B.; Moore, A.; Tokareva, E.; Ackerman, J. L.; Garrido, L.
"Biodegradation of Polysiloxanes in Lymph Nodes of Rats Measured with ^{29}Si NMR"
Biomaterials **20**, 561-571 (1999)
- 90 Felby, S.
"Determination of Organosilicon Oxide Polymers in Tissue by Atomic Absorption Spectroscopy using HGA Graphit Furnace"
Forensic Science International **32**, 61-65 (1986)
- 91 Noone, R. B.
"A Review of Possible Health Implications of Silicone Breast Implants"
Cancer **79**, 1747-1756 (1997)
- 92 Andersen, B.; Hawtol, D.; Alani, H.; Kapetansky, D.
"The Diagnosis of Ruptured Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **84**, 903-907 (1989)
- 93 Varaprath, S.; Lehmann, R. G.
"Speciation and Quantitation of Degradation Products of Silicones by Gas Chromatography-Mass Spectrometry and the Stability of Dimethylsilanediol"
Journal of Environmental Polymer Degradation **5**, 17-31 (1997)
- 94 Bruggeman, W. A.; Weber-Fung, D.; Oppenhuizen, A.; Van der Stehen, J.; Wijbenga, A.; Hutzinger, O.
"Absorption and Retention of Polydimethylsiloxanes (Silicones) in Fish: Preliminary Experiments"
Toxicological and Environmental Chemistry **7**, 287-296 (1984)

- 95 Lieberman, M. W.; Lykissa, E. D.; Barrios, R.; Nan Ou, C.; Kala, G.; Kala, S. V.
"Cyclosiloxane produce fatal Liver and Lung Damage in Mice"
Environmental Health Perspectives **107**, 161-165 (1999)
- 96 Vessman, J.; Hammar, C.-G.; Lindeke, B.; Strömberg, S.; LeVier, R. R.; Robinson, R.;
Spielvogel, D.; Henneman, L.
"Analysis of Organosilicon Compounds in Biological Material"
in: Biochemistry of Silicon and Related Problems, Bendz G. (Hrsg.) Plenum Press, New
York, S. 535-560 (1978)
- 97 Kala, S. V.; Lykissa, E. D.; Lebovitz, R. M.
"Detection and Characterization of Poly(dimethylsiloxanes) in Biological Tissues by
GC/AED and GC/MS"
Analytical Chemistry **69**, 1267-1272 (1997)
- 98 Schweigkofler, M.; Niessner, R.
"Determination of Siloxanes and VOC in Landfill Gas and Sewage Gas by Canister
Sampling and GC-MS/AED Analysis"
Environmental Science and Technology **33**, 3680-3685 (1999)
- 99 Varaparth, S.; Salyers, K. L.; Plotzke, K. P.; Nanavati, S.
"Identification of Metabolites of Octamethylcyclotetrasiloxane in Rat Urine"
Drug Metabolism and Disposition **27**, 1267-1273 (1999)
- 100 Varaparth, S.; Salyers, K. L.; Plotzke, K. P.; Nanavati, S.
"Extraction of Octamethylcyclotetrasiloxane and its Metabolites from Biological
Matrices"
Analytical Biochemistry **256**, 14-22 (1998)
- 101 Varaparth, S.; Seaton, M.; McNett, D.; Cao, L.; Plotzke, K. P.
"Quantitative Determination of Octamethylcyclotetrasiloxane in Extracts of Biological
Matrices by Gas Chromatography-Massspectrometry"
International Journal of Environmental Analytical Chemistry **77**, 203-219 (2000)

- 102 Kala, S. V.; Lykissa, E. D.; Neely, M. W.; Lieberman, M. W.
"Low Molecular Weight Silicones are widely Distributed after a single subcutaneous Injection in Mice"
American Journal of Pathology **152**, 645-649 (1998)
- 103 Lieberman, M. W.; Lykissa, E. D.; Barrios, R.; Nan Ou, C.; Kala, G.; Kala, S. V.
"Cyclosiloxane produce fatal Liver and Lung Damage in Mice"
Environmental Health Perspectives **107**, 161-165 (1999)
- 104 Lugowski, S. J.; Smith, D. C.; Lugowski, J.; Peters, W.; Semple, J.
"Analysis of Silicon in Human Tissues with special References to Silicone Breast Implants"
Journal of Trace Elements in Medicine and Biology **14**, 31-42 (2000)
- 105 Carlisle, E. M.
"Silicon: An Essential Element for the Chick"
Science **178**, 619-621 (1972)
- 106 Carlisle, E. M.
"Silicon"
Nutrition Reviews **33**, 257-261 (1975)
- 107 Exley, C.
"Silicon in Life: A Bioinorganic Solution to Bioorganic Essentiality"
Journal of Inorganic Biochemistry **69**, 139-144 (1998)
- 108 van Dyck, K.; Robberecht, H.; van Cauwenbergh, R.; van Vlaslaer, V.; Deelstra, H.
"Indication of Silicon Essentiality in Humans"
Biological Trace Elements Research **77**, 25-32 (2000)
- 109 Weiner, S. R.; Paulus, H. R.
"Chronic Arthropathy Occuring after Augmentation Mammoplasty"
Plastic and Reconstructive Surgery **77**, 185-187 (1986)
- 110 Roberts, N. B.; Clough, A.; Bellia, J. P.; Kim, J. Y.
"Increased Absorption of Aluminium from a normal Dietary Intake in Dementia"
Journal of Inorganic Biochemistry **69**, 171-176 (1998)

- 111 Evans, G. R. D.; Netscher, D. T.; Schustermann, M. A.; Kroll, S. S.; Robb, G. L.; Reece, G. P.; Miller, M. J.
"Silicon Tissue Assay: A Comparison of Nonaugmented Cadaveric and Augmented Patient Levels"
Plastic and Reconstructive Surgery **97**, 1207-1214 (1996)
- 112 Malata, C. M.; Varma, S.; Scott, M.; Liston, J. C.; Sharpe, D. T.
"Silicone Breast Implant Rupture: Common/Serious Complication?"
Medical Progress and Technology **20**, 251-260 (1994)
- 113 Thomsen, J. L.; Christensen, L.; Nielsen, M.; Brandt, B.; Breiting, V. B.; Felby, S.; Nielsen, E.
"Histologic Changes and Silicone Concentrations in Human Breast Tissue Surrounding Silicone Breast Protheses"
Plastic and Reconstructive Surgery **85**, 38-41 (1990)
- 114 Evans, G. R. D.; Selzak, S.; Rieters, M.; Bercowy, G. M.
"Silicon tissue assays in Nonaugmented Cadaveric Patients: Is there a Basline Level?"
Plastic and Reconstructive Surgery **93**, 117-122 (1994)
- 115 Peters, W.; Smith, D.; Lugowski, S.
"Silicon Assays in Women with and without Silicone Gel Breast Implants - A Review"
Annals of Plastic Surgery **43**, 324-330 (1999)
- 116 Lugowski, S.; Smith, D.; Bonek, H.; Semple, J.; Peters, W.
"Distribution of Silicon in Body Fluids and Infant Formula and its Preliminary Speciation"
Metal Ions in Biology and Medicine **6**, 422-424 (2000)
- 117 Schnur, P. L.; Weinzeig, J.; Harris, J. B.; Moyer, T. P.; Petty, P. M.; Nixon, D.; McConnell, J. P.
"Silicon Analysis of Breast and Capsular Tissue from Patients with Saline or Silicone Gel Breast Implants"
Plastic and Reconstructive Surgery **98**, 798-803 (1996)

- 118 Peters, W.; Smith, D. C.; Lugowski, S.; McHugh, A.; Keresteci, A.; Baines, C. J.
"Analysis of Silicon Levels in Capsules of Gel and Saline Breast Implants and of Penile
Protheses"
Annals of Plastic Surgery **34**, 578-584 (1995)
- 119 Koren, G.; Ito, S.
"Do Silicone Breast Implants affect Breastfeeding?"
Canadian Family Physician **44**, 2641-2642 (1998)
- 120 Hauser, R. J.; Schoen, F. J.; Pierson, K. K.
"Foreign Body Reaction to Silicone Gel in Axillary Lymph Nodes after an
Augmentation Mammoplasty"
Plastic and Reconstructive Surgery **62**, 381-384 (1978)
- 121 Ahn, C. Y.; Shaw, W. W.
"Regional Silicone Migration in Patients with Ruptured Implants"
Annals of Plastic Surgery **33**, 201-208 (1994)
- 122 Chen, Y. M.; Lu, C. C.; Perng, R. P.
"Silicone fluid-induced Pulmonary Embolism"
American Review of Respiratory Disease **147**, 1299-1302 (1993)
- 123 Batich, C.; Hardt, N. S.
"Silicone Degradation Reactions"
in: Current Topics in Microbiology and Immunology: Immunology of Silicones, Potter,
M.; Rose, N. R. (Hrsg.), Springer-Verlag, New York, S. 13-23 (1996)
- 124 Hardt, N. S.; Emery, J. A.; Steinback, B. G.; LaTorre, G.; Caffee, H.
"Cellular Transport of Silicone from Breast Protheses"
International Journal of Occupational Medicine and Toxicology **4**, 127-134 (1995)
- 125 Garrido, L.; Bogdanova, A.; Cheng, L. L.; Pfleiderer, B.; Tokareva, E.; Ackerman, J. L.;
Brady, T. J.
"Detection of Silicone Migration and Biodegradation with NMR"
in: Current Topics in Microbiology and Immunology: Immunology of Silicones, Potter,
M.; Rose, N. R. (Hrsg.), Springer-Verlag, New York, S. 49-58 (1996)

- 126 Pastor, J. C.; Puente, B.; Telleria, J.; Carrasco, B.; Sanchez, H.; Nocito, M.
"Antisilicone Antibodies in Patients with Silicone Implants for Retinal Detachment Surgery"
Ophthalmic Research **33**, 87-90 (2001)
- 127 Kaiser, W.; Biesenbach, G.; Stuby, U.; Grafinger, P.; Zazgornik, J.
"Human Adjuvant Disease: Remission of Silicone Induced Autoimmune Disease after
Explantation of Breast Augmentation"
Annals of the Rheumatic Diseases **49**, 937-938 (1990)
- 128 Naim, J. O.; Lanzafame, R. J.; van Oss, C. J.
"The Adjuvant Effect of Silicone-Gel on Antibody Formation in Rats"
Immunological Investigations **22**, 151-161 (1993)
- 129 Naim, J. O.; Ippolito, K. M. L.; Lanzafame, R. J.; van Oss, C. J.
"Induction of Typ II Collagen Arthritis in the DA Rat using Silicone Gels and Oils as
Adjuvant"
Journal of Autoimmunity **8**, 751-761 (1995)
- 130 Carlton, B. D.
"Re: Cyclosiloxanes Produce Fatal Liver and Lung Damage in Mice"
Environmental Health Perspectives **107**, A440 (1999)
- 131 Meeks, R. G.
"Re: Cyclosiloxanes Produce Fatal Liver and Lung Damage in Mice"
Environmental Health Perspectives **107**, A440-A441 (1999)
- 132 Witisch, H.
"Re: Cyclosiloxane Produce Fatal Liver and Lung Damage in Mice"
Environmental Health Perspectives **107**, A441-A442 (1999)
- 133 Lieberman, M. W.; Barrios, R.; Kala, G.; Kala, S. V.; Lykissa, E. D.; Nan Ou, C.
"Response from Lieberman and Colleagues"
Environmental Health Perspectives **107**, A444-A445 (1999)
- 134 Vergenes, J. S.; Jung, R.; Thakur, A. K.; Bartknecht, T. R.; Reynolds, V. L.
"Genetic Toxicity Evaluation of Octamethylcyclotetrasiloxane"
Environmental and Molecular Mutagenesis **36**, 13-21,2000

- 135 Anderson, J. M.; Ziats, N. P.; Azeez, A.; Brunstedt, M. R.; Bonfield, T. L.
"Protein Adsorption and Macrophage Activation on polydimethylsiloxane and Silicone Rubber"
Journal of Biomedical Materials Research **7**, 159-169 (1995)
- 136 Petrides, P. E.
"Das Blut"
in: Biochemie und Pathobiochemie, Löffler, G.; Petrides, P. E. (Hrsg.), 6., korrg. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, S. 981 (1998)
- 137 Naim, J. O.; van Oss, C. J.; Ippolito, K. M. L.; Zhang, J.-W.; Jin, L.-P.; Fortuna, R.; Buehner, N. A.
"In Vitro Activation of Human Monocytes by Silicones"
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces **11**, 79-86 (1998)
- 138 Sun, L.; Alexander, H.; Lattarulo, N.; Blumenthal, N. C.; Ricci, J. L.; Chen, G.-G.
"Protein Denaturation induced by Cyclic Silicone"
Biomaterials **18**, 1593-1597 (1997)
- 139 Utell, M. J.; Gelein, R.; Yu, C. P.; Kenaga, C.; Geigel, E.; Torres, A.; Chalupa, D.; Gibb, F. R.; Speers, D. M.; Mast, R. W.
"Quantitative Exposure of Humans to Octamethylcyclotetrasiloxane Vapor"
Toxicological Sciences **44**, 206-213 (1998)
- 140 Andersen, M. E.; Sarangapani, R.; Reitz, R. H.; Gallavan, R. H.; Dobrev, I. D.; Plotzke, K. P.
"Physiological Modeling Reveals Novel Pharmacokinetic Behavior for Inhaled Octamethylcyclotetrasiloxane in Rats"
Toxicological Sciences **60**, 212-231 (2001)
- 141 Van Post, D. C.
"Aspects of Silicone Oil as a Water Pollutant"
Water and Pollution Control **78**, 389-394 (1979)
- 142 Kossovsky, N.; Heggers, J. P.; Robson, M. C.
"Experimental Demonstration of the Immunogenicity of Silicone-Protein Complexes"
Journal of Biomedical Materials Research **21**, 1125-1133 (1987)

- 143 Grümping, R.; Michalke, K.; Hirner, A. V.; Hensel, R.
"Microbial Degradation of Octamethylcyclotetrasiloxane"
Applied and Environmental Microbiology **65**, 2276-2278 (1999)
- 144 Garrido, L.; Pfeleiderer, B.; Papisov, M.; Ackerman, J. L.
"In Vivo Degradation of Silicones"
Magnetic Resonance in Medicine **29**, 839-843 (1993)
- 145 Beekman, W. H.; Feitz, R.; van Diest, P. J.; Hage, J. J.
"Migration of Silicone Through the Fibrous Capsules of Mammary Prostheses"
Annals of Plastic Surgery **38**, 441-445 (1997)
- 146 Garrido, L.; Young, V. L.
"Analysis of periprosthetic capsular Tissue from women with silicone breast implants
by Magic-Angle Spinning NMR"
Magnetic Resonance in Medicine **42**, 436-441 (1999)
- 147 Picard, F.; Alikacem, N.; Guidoin, R.; Auger, M.
"Multinuclear Solid-State NMR Spectroscopy of Envelopes from Virgin and Explanted
Silicone Breast Implants: An Exploratory Study"
Magnetic Resonance in Medicine **37**, 11-17 (1997)
- 148 Dorne, L.; Alikacem, N.; Guidoin, R.; Auger, M.
"High Resolution Solid-State ^{29}Si NMR Spectroscopy of Silicone Gels used to Fill
Breast Prostheses"
Magnetic Resonance in Medicine **34**, 548-554 (1995)
- 149 Pfeleiderer, B.; Moore, J.; Ackerman, J. L.; Garrido, L.
"Study of the Aging Process of PDMS Implants in vivo and ex vivo by Nuclear
Magnetic Resonance Spectroscopy and Imaging"
Polymer Preprints **33**, 767-768 (1992)

A1 Verwendete Hilfsmittel

Statistische Datenauswertung

SPSS 10.0

SPSS GmbH Software, München, Deutschland

Meß- und Auswertesoftware

HP-UX MS Chem. Station Software

Hewlett-Packard, USA

A2 Meßmethode

GC HP 5890 Series II (Fa. Hewlett Packard, USA)

mit Autosampler HP 7673

MS HP 5889 A MS-Engine (Fa. Hewlett Packard, USA)

Parameter	Einstellung
Trärgas Helium	5.0 Reinheit
Injektor	Split/Splitless
Injektions-Methode	Splitless
Injektions-Volumen	1 µL
Injektor-Temperatur	200°C
Interface-Temperatur	300°C
Starttemperatur des Ofens	40°C
Haltezeit	2 min
1. Aufheizrate	10°C/min bis 160°C
2. Aufheizrate	30°C/min bis 320°C
Haltezeit	5 min
Split (purge on)	2 min
Ionenquellen-Temperatur	200°C
Quadrupol-Temperatur	150°C
Meßmethode	SIM
Säule	HP 5 MS
	5% Phenyl-95% Methylsilicon
	0.25 mm x 30 m, 0.25 µm Filmdicke

Tabelle A3**Verwendete Chemikalien**

Verbindung	Hersteller	Reinheit [%]
Hexamethylcyclotrisiloxan (D3)	Gelest, Inc., Karlsruhe, Deutschland	97
Octamethylcyclotetrasiloxan (D4)	Gelest, Inc., Karlsruhe, Deutschland	97
Decamethylcyclopentasiloxan (D5)	Gelest, Inc., Karlsruhe, Deutschland	97
Dodecamethylcyclohexasiloxan (D6)	Gelest, Inc., Karlsruhe, Deutschland	97
Tetrakis-(trimethylsiloxy)silan (M4Q)	Gelest, Inc., Karlsruhe, Deutschland	
Hexan	Merck KgaA, Darmstadt, Deutschland	SupraSolv [®]

A4 Statistische Methoden**Boxplot**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der Hüll- und Geluntersuchungen in Boxplots dargestellt. Daher hier einige kurze Hinweise zu diesem statistischen Mittel anhand der Abbildung 3.15 aus dem Diskussionsteil dieser Arbeit:

Ein Boxplot besteht aus einer Box, die vom ersten und dritten Quartil (25%- bzw. 75%-Perzentil) begrenzt wird und deren innere Linie den Median repräsentiert. Das 25%-Perzentil einer Variablen ist der Wert unter dem 25% der Werte der Variablen liegen. In gleicher Weise ist das 75%-Perzentil der Wert, unter dem 75% der Werte der Variablen liegen. Ferner werden der kleinste und der größte Wert durch einen Balken unterhalb und oberhalb der Quartile markiert, sofern sie keine Ausreißer sind. Werte, die um mehr als drei Kastenlängen außerhalb liegen, werden als Extremwerte bezeichnet und im Boxplot mit einem Stern markiert. Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb liegen, werden mit einem Kreis gekennzeichnet.

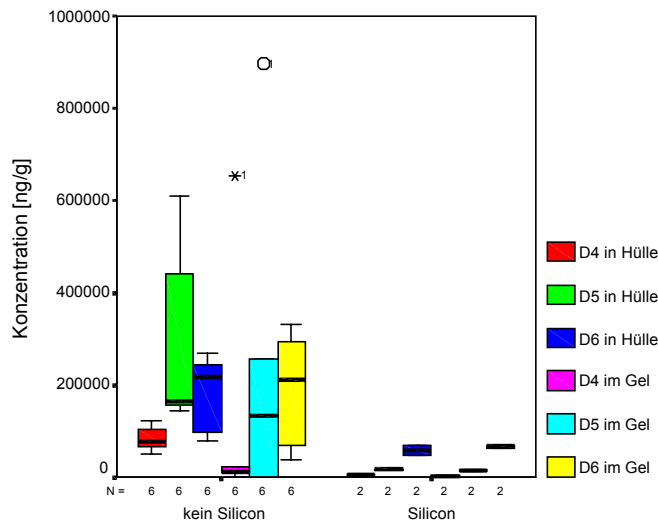


Abbildung 3.23 Siloxanverteilung in Dow Corning Hüllen und Gelen der 3. Generation von Frauen mit Silicon in der Leber

Auf der x-Achse werden die ausgewählten Charakteristika wie Implanatgeneration oder Silicon in Leber aufgetragen. Die Anzahl der Proben der entsprechenden Kategorie ist ebenfalls auf der x-Achse durch N angegeben.

Die hier gezeigten Boxplots sind immer gleich aufgebaut: In jeder Kategorie werden zunächst die Ergebnisse der Siloxane in Hüllen beginnend mit D4 zu D6 aufgeführt. Anschließend folgt die gleiche Sortierung der Siloxane für das Gel.

In Abbildung 3.23 sind in der Kategorie „Silicon“ nur zwei Hüllen und Gele in den Boxplot aufgenommen. N ist daher 2, die Werte sind sehr ähnlich, so daß eine Linie zu sehen ist.

U-Test nach Mann und Whitney

Dies ist der bekannteste und geläufigste Test zum nichtparametrischen Vergleich, d.h. es liegt keine Normalverteilung vor, zweier unabhängiger Stichproben

Wilcoxon-Test

Dies ist der übliche Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben.

Tabelle A.5

Explantierte Hüllen und Gele

Probe	Firma	Zeit	Gen	Bluten	Leber	Ruptur	Hüllen			Gele		
							D4 [ng/g]	D5 [g/g]	D6 [ng/g]	D4 [ng/g]	D5 [ng/g]	D6 [ng/g]
AA	DC	12	2	-	nein	nein	86770	292169	173343	k.p.	k.p.	k.p.
AB	DC	13	2	+	nein	nein	44932	408704	474275	703922	801225	337561
AC	DC	14	2	+	ja	nein	76491	170545	87830	k.p.	k.p.	k.p.
AD	DC	16	2	+	nein	ja	k.p.	k.p.	k.p.	159910	200426	104148
AE1	DC	16	2		ja	ja	33459	164714	162064	k.p.	k.p.	k.p.
AE2	DC	16	2		ja	ja	65303	152828	138321	k.p.	k.p.	k.p.
AF	DC	16	3		nein	nein	67090	382650	347814	1170406	1080556	423878
AG1	DC	17	2	+	ja	nein	40527	277252	260219	119050	382150	147286
AG2	DC	17	2	+	ja	nein	55496	180201	138590	k.p.	k.p.	k.p.
AH	DC	18	2	+	ja	nein	80149	1074843	250940	541441	4059499	3981211
AI	DC	18	2	+	nein	nein	48485	142619	263299	16159	86318	201427
AJ1	DC	24	2	-	nein	nein	76175	441453	1134936	5472	172646	353817
AJ2	DC	24	2	-	nein	nein	81965	759535	1326744	15157	185117	251958
AK	DC	31	2	-	nein	nein	205211	1223393	1079268	855391	2332938	13020
AL1aussen	DCS	5	2		nein	nein	114863	391350	234072	239353	695929	326148
AL1innen	DCS	5	2		nein	nein	135056	348307	175395	k.p.	k.p.	k.p.
AL2aussen	DCS	5	2		nein	nein	98504	273772	179833	204317	443281	185398
AM	DCS	6	2	-	nein	nein	80280	544639	387646	918661	820132	314858
AN	DCS	12	2	+	nein	nein	920	21656	102813	423	38448	129926
AO1	HS	17	1	+	nein	ja	27380	190456	165968	104994	334942	155698
AO2	HS	17	1	+	nein	nein	39877	148563	96632	137372	495805	214726
AP	HS	17	2	+	nein	ja	1224	92285	413102	0	31270	169688
AQ	M	5	3	+	ja	nein	591	1093	3341	176583	260371	122980
AR	M	8	2	+	nein	nein	4342	48995	85613	n.n.	14229	84573
AS	M	9	2		nein	ja	2195	6233	7099	k.p.	k.p.	k.p.
AT	MC	3	3	-	ja	nein	12730	85052	163691	20433	115097	198485
AU	PT	1	3	-	nein	nein	1523	69480	201678	448486	1231651	469771
AV1	S	8	2		nein	nein	121875	610662	269975	431783	1213178	530911
AV2	S	8	2	-	nein	nein	77653	233893	131520	k.p.	k.p.	k.p.
AW	S	9	2	+	nein	nein	n.n.	127158	88703	166163	558044	288369
AX	S	9	2	-	nein	nein	45955	212273	161045	k.p.	k.p.	k.p.
E	B	1	3		nein	ja	1011	3476	11190	k.p.	k.p.	k.p.
Q1	A	18	2	+	ja	nein	7619	37200	230526	k.p.	k.p.	k.p.
Q2	A	18	2	+	ja	nein	17233	70419	234647	24152	60345	255856
R	A	20	2	+	nein	nein	5983	104390	600776	14413	141023	615568
Rinnen	A	20	2	+	nein	nein	20210	88201	495825	k.p.	k.p.	k.p.
Sa	B	5	3		ja	nein	16669	354013	423829	42269	489355	659428
Sinnen	B	5	3		nein	nein	5115	142100	395227	k.p.	k.p.	k.p.
T1	DC	1	3	+	nein	nein	50036	142791	202147	22158	147646	293408
T2	DC	1	3	+	nein	nein	64242	161342	245302	11805	118820	242837
U1	DC	3	3	+	nein	nein	4092	16820	48330	1488	12887	63821
U2	DC	3	3	+	ja	nein	7531	16673	67896	2235	14731	70301
V	DC	4	2	-	nein	nein	121875	610661	269975	11492	255892	177753
W	DC	4	2	-	nein	nein	102285	441280	233664	653149	896172	330862
X1	DC	6	2	-	nein	nein	77057	163787	95708	8018	n.n.	36665
X2	DC	6	2	-	nein	nein	74070	156908	78007	n.n.	n.n.	69045
Y	DC	7	2	-	nein	nein	73784	256954	127650	292423	355172	107078
Z	DC	10	2	-	nein	nein	86623	254084	312804	18570	195197	299181

k.p.
n.n.keine Probe
nicht nachweisbar

Tabelle A.6 Tierstudie

Probe	Monat	mit Bestrahlung	Material	D4 [µg/g]	D5[µg/g]	D6 [µg/g]
D1	3	-	Silicon	0,39	23,05	169,50
D2	3	-	Silicon	0,37	14,00	160,90
D3	3	-	Silicon	0,24	22,40	219,95
D4	3	-	Silicon	1,77	90,00	312,72
D5	3	-	Silicon	1,25	50,50	196,10
D6	3	-	Silicon	1,16	65,20	271,35
E1	3	-	kohäsives Silicon	1,31	78,80	393,20
E2	3	-	kohäsives Silicon	1,49	11,88	211,65
E3	3	-	kohäsives Silicon	1,60	86,27	440,61
E4	3	-	kohäsives Silicon	1,02	91,08	459,60
E6	3	-	Kohäsives Silicon	0,11	5,56	80,13
I1	6	-	Silicon	0,02	0,51	10,45
I2	6	-	Silicon	0,07	0,74	9,60
I4	6	-	Silicon	0,10	1,69	15,59
I5	6	-	Silicon	0,04	0,92	14,13
I6	6	-	Silicon	0,04	0,66	11,70
I7	6	-	Silicon	0,02	0,66	17,76
J3	6	-	kohäsives Silicon	0,04	0,87	145,12
J5	6	-	kohäsives Silicon	0,04	0,68	118,14
J6	6	-	kohäsives Silicon	0,10	1,53	123,10
J7	6	-	kohäsives Silicon	0,04	1,39	117,56
N1	12	-	Silicon	0,09	3,39	66,46
N2	12	-	Silicon	2,85	36,17	124,72
N7	12	-	Silicon	0,02	6,51	180,62
O2	12	-	kohäsives Silicon	n.n.	0,22	27,56
O4	12	-	kohäsives Silicon	0,59	6,41	147,83
O7	12	-	kohäsives Silicon	n.n.	6,67	63,06
O8	12	-	kohäsives Silicon	0,18	0,93	23,13
S1	12	+	Silicon	0,15	4,60	85,75
S2	12	+	Silicon	0,03	4,40	74,77
S3	12	+	Silicon	0,03	2,42	68,80
S4	12	+	Silicon	0,03	3,56	73,18
S5	12	+	Silicon	1,36	8,55	126,72
S6	12	+	Silicon	0,01	2,36	45,29
S7	12	+	Silicon	0,01	2,04	59,69

n.n.

nicht nachweisbar

Publikationsliste

Grümping, R.; Mikolajczak, D.; Hirner A. V.

"Determination of Trimethylsilanol in the Environment by LT-GC/ICP-OES"

Fresenius Journal of Analytical Chemistry 361, 133-139 (1998)

Wickenheiser, E. B.; Michalke, K.; Hirner, A. V.; Hensel, R.; Flassbeck, D.

"The Biological Methylation of Bismuth; Evidence for the Envolvement of Polydimethylsiloxanes in the Biological-mediated Methylation of Metals"

Metal, Ions in Biology and Medicine; Vol. 6, Centeno, J. A.; Collery, Ph.; Finkelman, R. B.; Gibb, H.; Etienne (Eds.), J. C. John Libbey Eurotext, Paris, 120-122 (2000)

Flassbeck, D.; Pfeleiderer, B.; Grümping, R.; Hirner, A. V.

"Determination of Low Molecular Weight Silicones in Plasma and Blood of Woman after Exposure to Silicone Breast Implants by GC/MS"

Analytical Chemistry 73, 606-611 (2001)

Flassbeck, D.; Pfeleiderer, B.; Klemens, P.; Heumann, K. G.; Hirner, A. V.

"Determination of Siloxanes, Silicon, and Platinum in Tissues of Women with Silicone Gel-filled Implants"

Clinical Chemistry, eingereicht

Lebenslauf

Name Daniela Fläßbeck, geb. Mikolajczak

Geburtsdatum 08. Juli 1970

Geburtsort Duisburg

Familienstand verheiratet seit 1997 mit Dr. C. Fläßbeck

Schulausbildung

08/1977 – 07/1981 Städtische Gemeinschaftsschule Heisterbacher Straße in Duisburg

09/1981 – 05/1990 Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Duisburg

05/1990 Abitur

Studium

10/1990 – 09/1993 Studium der Chemie im Diplomstudiengang an der Ruhr-Universität Bochum

10/1993 Diplomvorexamen

10/1993 – 03/1997 Studium der Chemie im Diplomstudiengang an der Universität Essen

03/1997 Diplom

11/1997 – Anfertigung der Dissertation am Institut für Umweltanalytik (Prof. Dr. A. V. Hirner)
„Ein Beitrag zur Speziesanalytik von cyclischen Siloxanen in biologischen Matrices im Zusammenhang mit Silicongelimplantaten“

Tätigkeiten

10/1997 – 11/1997 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Umweltanalytik, Universität Essen

seit 11/1997 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Umweltanalytik, Universität Essen